

La MALADIE HÉMOLYTIQUE PÉRI-NATALE

(63 OBSERVATIONS RECUEILLIES
A LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE
DE LYON DEPUIS 1948)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri GABRIEL

Interne des Hôpitaux de Lyon

Médaille d'Or d'Obstétrique

Moniteur d'Anatomie pathologique

Né le 27 Septembre 1923, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

1954



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LA MALADIE HÉMOLYTIQUE PÉRI-NATALE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1953-1954. — N° 173

La MALADIE HÉMOLYTIQUE PÉRI-NATALE

(63 OBSERVATIONS RECUEILLIES
A LA CLINIQUE OBSTÉTRICALE
DE LYON DEPUIS 1948)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri GABRIEL

Interne des Hôpitaux de Lyon

Médaille d'Or d'Obstétrique

Moniteur d'Anatomie pathologique

Né le 27 Septembre 1923, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
 Doyen.
 Assesseur.

M. J. LEPINE.
 M. HERMANN.
 M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART.
 PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
 Clinique médicale B
 Clinique chirurgicale A
 Clinique chirurgicale B
 Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
 Clinique ophtalmologique
 Clinique d'oto-rhino-laryngologie
 Clinique urologique
 Clinique et prophylaxie de la tuberculose
 Clinique dermatologique et syphiligraphie
 Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
 Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique gynécologique
 Clinique obstétricale
 Clinique stomatologique
 Histologie
 Pharmacie et Pharmacologie
 Botanique et Cryptogamie
 Physiologie
 Anatomie pathologique
 Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie
 Médecine du travail
 Parasitologie et Pathologie exotique
 Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
 Chimie organique et Toxicologie
 Pathologie générale et expérimentale
 Hydrologie thérapeutique et Climatologie
 Anatomie
 Pathologie interne
 Chimie biologique et médicale
 Pathologie chirurgicale
 Biologie médicale
 Pharmacie galénique
 Médecine légale et Déontologie
 Thérapeutique
 Hygiène
 Propédeutique chirurgicale

MM. FROMENT
 P. RAVAUULT
 SANTY.
 WERTHEIMER.
 BERNHEIM.
 BONNET.
 REBATTU.
 CIBERT.
 DUFOUT.
 GATE.
 DECHAUME.
 SEDALLIAN.
 GUILLEMINET.
 POLLOSSON.
 PIGEAUD.
 DUCLOS.
 NOEL
 LEULIER.
 NETIEN.
 HERMANN.
 MARTIN J.-F.
 PONTIUS.
 (détaché à Beyrouth)
 MAZEL.
 GARIN.
 ROCHET.
 CHAMBON.
 JOSSERAND.
 DELORE.
 GABRIELLE.
 CROIZAT.
 ENSELMÉ.
 MALLET-GUY.
 JOURDAN.
 REVOL.
 BOURRET.
 LEVRAT.
 SOHIER.
 BERTRAND.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique M. BANSSILLON.
 Pharmacie et Pharmacologie DREVON.
 Chimie organique et Toxicologie BADINAND

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
 Parasitologie COUDERT.
 Physiologie CHATONNET.
 Physiologie CIER.
 Parasitologie ROMAN.
 Histologie TUSQUES
 Chimie biologique R. CREYSSEL.
 Bactériologie BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Pathologie médicale	BRUN.	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	M. GIRARD.	Obstétrique	MATHIEU.
Pathologie médicale	P. GIRARD.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pathologie médicale	JEUNE.	Orthopédie	MARION.
Pathologie médicale	VACHON.	Anatomie	LATARJET
Pathologie médicale	GALY.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie médicale	GONIN.	Oto-rhino-laryngologie	MAYOUX.
Pathologie chirurgicale	BERARD.	Ophtalmologie	PAUFIEUX.
Pathologie chirurgicale	DARGENT.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale	DESJACQUES.	Dermato-syphiligraphie	THIERS.
Pathologie chirurgicale	LABRY.	Médecine légale et Médecine du Travail	ROCHE.
Pathologie chirurgicale	MANSUY.		
Pathologie chirurgicale	TRILLAT.		
Pathologie chirurgicale	GUILLET.		
Obstétrique	BROCHIER.		

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGÉ

Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. PIGEAUD ; Assesseurs : MM. J.-F. MARTIN
 BANSSILLON et BROCHIER.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale.

Nous avons eu l'honneur d'être son Interne pendant deux semestres.

L'orientation de son esprit vers la recherche, son souci constant de la perfection, la conscience avec laquelle il remplit son rôle d'enseigneur et de chef d'Ecole, la fine sensibilité qu'il cache volontiers sous un masque froid, nous ont séduit.

Il nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance ; il nous a fait l'honneur de nous accepter parmi ses collaborateurs.

Nous le remercions et le prions de croire à notre profonde gratitude.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-F. MARTIN

Professeur d'Anatomie Pathologique.

Il nous a accueilli dans son laboratoire avec la plus grande bienveillance. Les après-midis passés à ses côtés sont toujours des plus agréables ; ainsi est réalisé un enseignement constant, longue conversation entre le Maître et l'élève.

Il nous fait aujourd'hui l'honneur de siéger parmi nos Juges. Nous le remercions et nous nous permettons de lui exprimer ici l'affection respectueuse que nous lui portons.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BANSSILLON

Accoucheur des Hôpitaux.

Un semestre passé dans son Service, nous a permis d'apprécier sa parfaite connaissance de l'Obstétrique. Il a su tempérer notre enthousiasme et ne pas se formaliser de nos trop nombreuses « ruades ».

Il veut bien aujourd'hui nous juger.

A ces différents titres, nous le remercions et l'assurons de notre dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROCHIER

Accoucheur des Hôpitaux.

Il est pour nous le « Bon Maître », celui dont l'honnêteté, la droiture et la bonté constituent un modèle.

Une longue collaboration, ses conseils toujours judicieux, son indulgence, l'amitié dont il veut bien nous honorer, établissent entre nous des liens solides.

Nous savons tout ce que nous lui devons ; nous l'en remercions et espérons ne pas le décevoir.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHET

Accoucheur des Hôpitaux.

Nous admirons sa parfaite connaissance et l'habileté de sa technique opératoire.

Il sait rendre attrayants les plus arides chapitres de la mécanique obstétricale.

La sympathie qu'il nous témoigne nous honore. Nous l'en remercions et l'assurons de notre dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAGNIN

Accoucheur des Hôpitaux.

L'étendue de ses connaissances, la précision de son esprit, ses qualités d'exposition nous font estimer et respecter ce Maître jeune et brillant.

La sympathie qu'il nous a toujours témoignée nous est particulièrement sensible.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MALLET-GUY
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUICHARD
MONSIEUR LE DOCTEUR PLAUCHU

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND
MONSIEUR LE DOCTEUR GAUCHERAND
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUFOUT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAYOUX
MONSIEUR LE PROFESSEUR DELORE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PALLIARD

INTERNAT PROVISOIRE :

MESSIEURS LES DOCTEURS COLSON ET IMBERT
MONSIEUR LE DOCTEUR GARDERE (deux semestres)
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROCHIER

INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROCHIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR BANSSILLON
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LABRY (deux semestres)
MONSIEUR LE PROFESSEUR POLLOSSON
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MATHIEU
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIGEAUD (deux semestres)

MÉDAILLE D'OR :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIGEAUD
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROCHIER

A MES MAÎTRES DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-F. MARTIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUICHARD

MONSIEUR LE DOCTEUR PLAUCHU

MONSIEUR LE DOCTEUR GUINET.

MONSIEUR LE DOCTEUR FEROLDI

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A MES CONFÉRENCIERS DE SPÉCIALITÉ :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROCHIER

MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHET

A MESSIEURS LES DOCTEURS BURTHIAULT, NOTTER, DUMONT,
GARMIER, GONNET, CHARVET, FOURNIE.

Ils ont été pour nous des aînés bienveillants.

A TOUS MES AMIS,

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT.

INTRODUCTION

Depuis 1948, soixante-trois observations de Maladie Hémolytique péri-natale ont été rassemblées à la Clinique obstétricale de Lyon. Quarante-cinq cas concernent des antagonismes fœto-maternels dus au facteur Rhésus et dix-huit concernent des antagonismes du système A. B. O.

Ce sont ces observations que le Professeur PIGEAUD a bien voulu nous confier pour en faire l'objet de notre Thèse.

Il apparaît en effet, que si la séméiologie de la Maladie Hémolytique par antagonisme Rhésus est bien connue, son traitement préventif par l'accouchement prématuré provoqué est discuté par de nombreux auteurs anglo-américains, et non des moindres. Les résultats de ce traitement ayant donné au Professeur PIGEAUD une impression favorable, il lui a paru important de faire état de ses observations pour justifier cette thérapeutique. Nous espérons ne pas avoir trahi sa pensée.

D'autre part, en ce qui concerne la Maladie Hémolytique par antagonisme du système A. B. O., tous les auteurs ne sont pas d'accord pour admettre sa réalité. Effectivement, le diagnostic positif, clinique et sérologique, est souvent délicat, comme nous le verrons plus loin. Il n'en reste pas moins que ces faits expliquent des cas pathologiques, bénins le plus souvent, mais pouvant quelquefois revêtir un aspect grave posant des indications thérapeutiques particulières.

En dernier lieu, il était nécessaire pour justifier notre thérapeutique de revoir, avec un certain recul, les enfants atteints à la naissance par le processus hémolytique ; bien peu de travaux jusqu'à ce jour n'ont, en effet, envisagé l'avenir éloigné de la Maladie Hémolytique du nouveau-né.

Ce travail sera exposé suivant le plan suivant :

I. - Généralités concernant l'Histoire, les groupes sanguins, les notions d'immunologie et de physiopathologie afférents à la Maladie Hémolytique.

II. — Exposé de nos observations, classées suivant leur étiologie.

III. — Etude clinique envisageant successivement :

- le « syndrome hémolytique » commun aux différentes formes ;
- la Maladie Hémolytique par antagonisme Rhésus ;
- la Maladie Hémolytique par antagonisme A. B. O.

IV. — Le traitement de la Maladie Hémolytique et ses résultats.

V. — Etude anatomo-pathologique, macroscopique et microscopique.

Pour mener à bien cette étude, de nombreuses collaborations nous ont été nécessaires et il nous est agréable de remercier le Docteur A. JOUVENCEAUX, Chef de Laboratoire des Groupes Sanguins au Centre Régional de Transfusion Sanguine de Lyon ; dans son laboratoire ont été effectués les différents examens qui nous ont permis de dépister et de traiter la maladie. Il a procédé aux exsanguino-transfusions de nos nouveau-nés. Il nous a conseillé dans l'élaboration de cette Thèse.

Le Docteur G. FOURNIE, chargé des recherches histologiques au Laboratoire de la Clinique Obstétricale, a examiné avec nous toutes les coupes, dont l'analyse est rapportée dans ce travail. Qu'il en soit remercié.

Les Docteurs Line THÉVENIN et CHAMPETIER ont examiné à la Consultation d'Hygiène mentale infantile de Monsieur le Professeur DECHAUME, les enfants que nous avons convoqués, ceci avec la plus grande obligeance.

Enfin, nous remercions Mademoiselle VELUT, Assistante sociale, et ses collaboratrices du Service social, qui ont établi le contact avec les familles des enfants que nous avons traités.

PREMIÈRE PARTIE

GENERALITES

HISTORIQUE

Nos connaissances, sur ce qu'il est actuellement convenu d'appeler la Maladie Hémolytique péri-natale, ont évolué schématiquement, en trois étapes successives :

1^{re} étape : avant la découverte du facteur Rhésus ;

2^e étape : depuis 1940 avec la connaissance du facteur Rhésus ;

3^e étape : l'individualisation d'accidents en relation avec des iso-immunisations autres que le facteur Rhésus en particulier les incompatibilités du système A.B.O.

I. — Avant la découverte du facteur Rhésus.

— La première observation d'Ictère grave familial date de 1875 (Orth.). Quelques cas épars sont retrouvés dans la littérature : ARKWRIGHT (1902) et LAGREZE (1904). C'est en 1908 que PFANNENSTIEL, de Kiel, fait une description complète de l'affection, d'où le nom de maladie de Pfannenstiel.

— L'anasarque fœto-placentaire, d'abord décrit en 1878 par von JACKCH sous le nom d'œdème généralisé du fœtus est individualisé en 1910 par SCHRIDDE, dont le nom est alors donné à l'affection. En 1912, RAUTMANN souligne l'importance de l'Erythroblastose au cours de l'anasarque.

— En 1921, von GIERCKE autopsiant un nouveau-né atteint d'ictère grave familial avec atteinte nucléaire, découvre l'importance de l'érythroblastose. Faisant alors entrer ce cas dans le cadre de l'érythroblastose, établi par RAUTMANN, il souligne les relations existant entre l'ictère grave familial et l'anasarque fœto-placentaire.

— Quant au troisième élément de la triadé symptomatique, l'anémie aiguë primitive du nouveau-né, sa place dans le cadre des érythroblastoses fœtales ne devait lui être assignée qu'en 1932. En effet, à part quelques observations éparses depuis 1901, sa description magistrale remonte à 1919, date à laquelle M^{me} ECKLIN, de Bâle, rapporte une observation d'anémie du nouveau-né, avec hépato-splénomégalie et érythroblastémie.

En 1932, DIAMOND, BLACKFAN et BATY établissent que l'ictère grave familial de Pfannenstiel, l'anasarque fœto-placentaire de Schridde et l'anémie aiguë primitive du nouveau-né du type Ecklin, sont trois formes cliniques différentes de la même maladie, dont le traité commun est représenté par l'érythroblastose.

De nombreux autres auteurs que nous ne pouvons tous citer ici, recherchent la cause et la pathogénie de tels accidents dont la cause familiale est évidente, mais qui ne peut alors être précisée. L'Ecole Lyonnaise, sous l'égide de Monsieur PÉHU, lui consacre de nombreux travaux en collaboration avec Messieurs TRILLAT, NOEL et BROCHIER [182].

II. — Le facteur Rhésus.

Poursuivant leurs travaux sur les groupes sanguins, commencés au début du siècle, LANDSTEINER et WIENER isolent en 1937, le facteur Rhésus. Ces auteurs découvrirent en effet, que l'injection de globules rouges de *Macacus Rhésus* au lapin, donnait naissance à un « sérum antirhésus » susceptible d'agglutiner les globules rouges de 85 % des sujets de race blanche, qu'ils dénommèrent « Rhésus positifs », alors que les 15 % dont les globules rouges n'étaient pas agglutinés étaient « Rhésus négatifs ».

Parallèlement à ces travaux, MOUREAU, de Liège, ignorant les travaux de LANDSTEINER et WIENER, isole en 1940, une nouvelle agglutinine qu'il dénomme « X », ceci à la suite d'un accident transfusionnel provoqué par un donneur théoriquement compatible. Le sang de la malade transfusée agglutinait les globules du donneur, et ceux de 80,5 % de 115 sujets du groupe O étudiés. En 1941, MOUREAU ayant eu connaissance des travaux de LANDSTEINER et WIENER, identifiait le facteur « X » au facteur Rhésus.

En 1941, LÉVINE remarque la fréquence des réactions d'hémolyse intra-groupes dues au facteur Rhésus chez les accouchées, spécialement chez celles dont l'enfant a présenté des accidents en relation avec l'Erythroblastose. Dans 153 observations d'Erythroblastose fœtale, ils trouvent, dans 92 % des cas, l'agglutinine irrégulière anti-Rhésus dans le sang maternel. La pathogénie de l'Erythroblastose fœtale, qui avait tant été recherchée, était enfin expliquée. Elle était due à l'antagonisme factoriel Rhésus fœto-maternel. De même l'incidence du facteur Rhésus dans les accidents transfusionnels était soulignée, leur survenue particulièrement fréquente en obstétrique expliquée.

De nombreux travaux hématologiques, sérologiques, cliniques anglo-saxons suivirent cette mémorable découverte. Citons ceux de KARIHER et SPINDLER [118] qui en 1943, ont adopté, pour désigner les accidents de l'Erythroblastose fœtale, le terme de « maladie hémolytique du Nouveau-né ». Puis furent décrits des sous-groupes du facteur Rhésus, avec les nomenclatures de WIENER d'une part, celle de FISCHER et RACE d'autre part ; les notions d'anticorps complets et incomplets, la thérapeutique de la maladie hémolytique du Nouveau-né par transfusion d'abord, par exsanguino-transfusion ensuite (WALLERSTEIN [253]).

A partir de 1945, ces faits furent connus en France. Les travaux de BESSIS [18], LACOMME et BESSIS, BUHOT [36], CHRISTIENS, tant cliniques, sérologiques, qu'expérimentaux, font connaître ces faits en France, amenant ainsi à dépister, à traiter les accidents de l'Erythroblastose fœtale.

A Lyon, la question a été étudiée de très près par L. REVOL et ses collaborateurs du centre de transfusion sanguine de Lyon [205]. En 1947, PAOLI [177] et surtout en 1948, VIALLET [248], consacrent leur thèse inaugurale à l'étude de ces faits. Ceci en collaboration avec les obstétriciens lyonnais, et l'on retrouve de nombreuses communications à la Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Lyon, sur l'incidence du facteur Rhésus dans la pathologie néo-natale.

Disons enfin que la découverte du facteur Rhésus a permis de faire entrer dans le cadre de la maladie hémolytique périnatale, certains faits cliniques dont la place nosologique n'était pas déterminée, tels l'anémie curable du nouveau-né avec ou sans Erythroblastose, décrite par LELONG et JOSEPH [133], et certains cas de mort du fœtus « *in utero* » de cause indéterminée.

III. — L'incidence des agglutinogènes A et B dans la maladie hémolytique du nouveau-né.

Nous avons dit plus haut que l'incompatibilité Rhésus classique (avec : mère Rh. négatif, père Rh. positif, et fœtus Rh. positif) expliquait 92 % des Erythroblastoses fœtales. Pour expliquer les 8 % restants, il fallait, soit invoquer l'influence des sous-groupes du facteur Rhésus susceptibles de provoquer une incompatibilité chez une femme Rh. positif, soit l'intervention d'autres groupes sanguins. Dans certains cas, il était pratiquement impossible de faire intervenir les sous-groupes Rh. L'influence des agglutinogènes A et B fut alors recherchée, et l'iso-immunisation d'une mère du groupe O, par exemple, par un fœtus du groupe A ou B, fut démontrée par WIENER et ses collaborateurs en 1941 [259-267] et étudiée par BOORMAN, LÉVINE, SMITH, POLAYES. Parallèlement à cette iso-immunisation maternelle anti-A ou anti-B, des accidents fœtaux étaient constatés : soit ictère bénin précoce (HALBRECHT [91], WIENER *loco citato*), avortement (LÉVINE, VAN LOGHEM [141-146]).

A Lyon, JOUVENCEAUX reprenait en 1950 dans sa thèse, 30 observations de maladies hémolytiques par antagonisme du système A.B.O. empruntées à la littérature étrangère. Un certain nombre d'accidents furent alors, rapportés à cet antagonisme : mort du fœtus in utero (GARMIER, GABRIEL, JOUVENCEAUX [73]), Ictère nucléaire ; puis CHRISTIENS et GOUDEMAND, de Lille [49] établissent le rôle des agglutinines contenues dans le lait maternel dans l'entretien de l'hémolyse et leur rôle dans des ictères apparaissant plusieurs mois après la naissance. FINE, dans sa thèse, en 1951 [67], rapporte les observations du Centre de transfusion de Grenoble.

Disons enfin, que certains cas de maladie hémolytique inexpliqués par l'intervention du facteur Rhésus, des agglutinogènes A et B, sont expliqués par l'intervention de certains groupes sanguins rares : les antigènes K (KELL) S et s, Fya (DUFFY). Quant aux antigènes M et N, ils n'interviennent pratiquement pas.

Actuellement, il semble que la maladie hémolytique périnatale, en relation avec l'antagonisme factoriel Rhésus, et les antagonismes du système A.B.O., soit assez bien connue, et le traitement curatif de ses accidents bien codifié. Si la prévention

au cours de la grossesse est, en l'état actuel de nos connaissances, illusoire, l'excellence du traitement par exanguino-transfusion est admise de tous. Par contre, un procédé thérapeutique est actuellement discuté : c'est l'accouchement prématuré provoqué, préconisé dès 1945 par DIAMOND [59], il a donné entre les mains de LACOMME et BESSIS, et d'autres auteurs, de bons résultats, supérieurs à ceux de la Césarienne prophylactique (CHRISTIENS).

Actuellement, DIAMOND et d'autres auteurs (MOLLISON) estiment que l'accouchement prématuré provoqué, s'il diminue le nombre de morts fœtales (in utero) en fin de grossesse, augmente la proportion de l'ictère nucléaire de 10 à 20 %, et au total, conclut MOLLISON [161], l'accouchement prématuré provoqué augmente la mortalité fœtale.

A LYON, Messieurs REVOL, PIGEAUD, BROCHIER, et la plupart des obstétriciens, sont restés fidèles à l'accouchement prématuré provoqué. Nous dirons plus loin, à la lumière de nos observations, ce que nous en pensons.

On voit donc, que l'étude de la maladie hémolytique périnatale nécessite, au préalable, un rappel sur la classification des groupes sanguins classiques, l'étude du facteur Rhésus et des sous-groupes, enfin la connaissance de certains faits élémentaires concernant les anticorps et l'immunologie. C'est pourquoi nous consacrerons un chapitre, le plus court mais le plus clair possible, à cette question.

LES GROUPES SANGUINS

(Rappel de quelques notions physiologiques)

I. — Le système A.B.O.

On sait depuis les classiques travaux de WIENER (1900), que les globules rouges humains peuvent être classés en quatre groupes, suivant qu'ils contiennent ou non l'une des deux, ou les deux substances caractéristiques contenues dans les hématies, qualifiées d'agglutinogènes auxquels ont été donnés les dénominations de A et B.

Le groupe A possède l'agglutinogène A ;

— B — — B ;

— AB — les deux agglutinogènes A et B ;

— O ne possède aucun des deux agglutinogènes A et B, d'où les groupes sanguins A., B., AB., et O.

De plus existent dans le sérum humain deux agglutinines régulières :

α ou anti-A qui agglutine les globules portant l'agglutinogène A.

β ou anti-B qui agglutine les globules portant l'agglutinogène B.

Le sang du groupe A possède l'agglutinine β ou anti-B.

— — B — — α ou anti-A.

— — AB ne possède ni l'agglutinine α ,
ni l'agglutinine β .

— — O possède les 2 agglutinines α et β .

Ces phénomènes rendent compte des incompatibilités sanguines dans leurs rapports avec la transfusion :

— une transfusion de sang A à un receveur du sang B est incompatible ;

— une transfusion de sang AB à un receveur A ou B est incompatible ;

— une transfusion de sang d'un donneur O est compatible avec tous les groupes (c'est le groupe des donneurs universels) ;

— le groupe AB est le groupe des receveurs universels.

Ces phénomènes étant compréhensibles si l'on admet que c'est le sang du donneur seulement qui ne doit pas être agglutiné.

Depuis, d'autres sous-groupes ont été décrits : c'est ainsi que l'on a pu distinguer dans le groupe A, deux sous-groupes A_1 et A_2 (A_1 étant 5 fois plus fréquent que A_2), auxquels correspondraient les agglutinines α_1 et α_2 .

Il existe également des sous-groupes A_1B et A_2b .

En ce qui concerne *l'hérédité des groupes A. B. O.* : à la suite de BERNSTEIN, on admet actuellement que :

1°) Chaque gamète ne peut porter que A, B ou O ;

2°) A et B sont dominants, O est recessif.

Donc : au phénotype O ne correspond qu'un génotype OO et un individu du groupe O ne peut être qu'homozygote.

Le phénomène A peut correspondre à différents génotypes soit AA (homozygote), soit AO (hétérozygote).

Le phénotype B peut correspondre à BB (homozygote) ou à BO (hétérozygote).

Les différentes combinaisons héréditaires qui sont soumises aux lois de MENDEL sont au nombre de 21 (en tenant compte de A_1 et A_2). De ces faits ont été tirées les lois de l'hérédité du système A.B.O. de Bernstein :

1°) Les caractères A et B ne peuvent pas apparaître chez les enfants, s'ils n'existent pas chez l'un des parents ;

2°) Les caractères A et B peuvent manquer chez les enfants s'ils existent chez les parents ;

3°) Des parents de groupe O ne peuvent avoir que des enfants du groupe O ;

4°) Des parents AB ne peuvent avoir des enfants O.

II. — Le système Rhésus.

Nous avons déjà exposé comment LANDSTEINER et WIENER ont découvert le facteur Rhésus : 85 % des individus sont Rh positif, 15 % Rh négatif. Normalement, l'agglutinine ou anticorps anti-Rhésus n'existe pas dans le sérum humain des individus Rh négatif. Son apparition peut être néanmoins provoquée, soit par une transfusion de sang Rh positif, soit chez la femme Rh négatif, à la suite d'une grossesse avec fœtus Rh positif (à la suite d'un contact entre sang maternel et sang fœtal).

Cet anticorps ou agglutinine anti-Rhésus est une agglutinine irrégulière (α et β étant les seules agglutinines régulières)

— immunitaire : c'est-à-dire résultant d'une iso-immunisation par transfusion ou grossesse.

D'autre part, tous les individus Rh négatif ne sont pas capables, à la suite de transfusion ou de grossesse, de sécréter des anticorps anti-Rh, il existe une aptitude individuelle.

La connaissance de ce seul facteur Rh standard et de l'agglutinine anti-Rh explique la majorité des accidents observés en obstétrique.

Nous résumons cependant succinctement les notions actuelles concernant les sous-groupes Rh. Leur lecture et leur connaissance ne sont pas nécessaires au médecin de médecine générale, ni à l'obstétricien. Elles sont du domaine du spécialiste de sérologie ou de génétique.

Poursuivant ses travaux sur le facteur Rhésus, WIENER a découvert successivement :

— un sérum agglutinant 70 % des individus, qu'il a appelé facteur rh' ;

— un sérum agglutinant 30 % des individus, qu'il a appelé facteur rh'' ; étant entendu qu'il appelait Rho le facteur Rh primitif ou Rh standard.

Par combinaison de ces différents sous-groupes, les globules peuvent être :

$$Rho + rh' = Rh1$$

$$Rho + rh'' = Rh2$$

$$Rho + rh' + rh'' = Rh1 Rh2 = Rhz$$

FISCHER et RACE ont dénommé :

C	l'agglutinogène	rh' (70 %)	;
D	—	Rho (85 %)	;
E	—	rh" (30 %)	.

Ces auteurs ont pensé que ces trois facteurs de groupe, liés par l'hérédité, étaient déterminés par des gènes correspondants (de même nom), portés par une même paire de chromosomes. Sur chacun des deux chromosomes de celle-ci, existent trois loci : le premier peut être occupé par le gène C ou son alléomorphe c ; le deuxième peut être occupé par le gène D ou son alléomorphe d ; le troisième locus peut être occupé par E ou son alléomorphe e.

Sur la paire de chromosomes, déterminant le système Rhésus, on a donc trois paires de gènes :

- la première pouvant être CC, Cc, cc ;
- la deuxième — DD, Dd, dd ;
- la troisième — EE, Ee, ee.

Cette théorie postulait l'existence de facteurs encore inconnus (d, e), dont la découverte ultérieure apporta confirmation de l'hypothèse.

Chaque chromosome admet huit combinaisons différentes : CDE, CDe, cDE, cDe, Cde, cde, cdE. Trente-six combinaisons différentes (génotype) pour les deux chromosomes de la paire, déterminent le système Rhésus.

Les génotypes qui possèdent le gène D (Rh standard), correspondent à des sangs Rh positif homozygotes, si le gène D est en double dose DD (c'est-à-dire présent sur les deux chromosomes), ou hétérozygotes, si le gène D est en simple dose D/d, c'est-à-dire présent sur l'un seulement des deux chromosomes).

Au moment de la réduction chromosomique, qui caractérise la formation des cellules sexuelles à n chromosomes, les individus homozygotes D/D ne forment que des cellules sexuelles D, le facteur D sera obligatoirement hérité par le ou les descendants : les sujets Rh positif homozygotes D/D n'ont que des enfants Rh positif.

Les sujets Rh positif, hétérozygotes D/d, ont 50 % de leurs cellules sexuelles pourvues de D et 50 % de leurs gamètes qui sont dépourvus de ce facteur (et possèdent à la place d). Le croisement d'un tel individu avec un sujet dd (Rh négatif),

donne 50 % de descendants Rh positif (tous hétérozygotes D/d), et 50 % de descendants Rh négatif (dd).

Chez un couple avec femme Rh négatif anti-Rh et mari Rh positif, il sera très important de savoir si tous les enfants à naître seront Rh positif, donc atteints, ou si 50 % seront Rh négatif, donc indemnes. Or, les laboratoires ne disposent pas du sérum anti-d qui permettrait la détermination directe du caractère homo ou hétérozygote au facteur D du père. A l'aide des sérums dont ils disposent (anti-C, anti-c, anti-D, anti-E), les laboratoires établissent un phénotype auquel correspond un « génotype probable », car il se trouve que les fréquences des différentes combinaisons génotypiques, correspondant à un phénotype donné, sont très différentes. Il est donc possible de donner un taux de probabilité pour l'homo ou l'hétérozygotisme d'un père Rh positif, le chiffre donné étant toujours suffisamment significatif pour permettre un pronostic valable.

Bien entendu, le groupage Rh des premiers-nés, dans une famille, peut permettre d'affirmer le caractère hétérozygote du père, si l'un des enfants est trouvé Rh négatif.

III. — Les anticorps

On appelle anticorps réguliers, les anticorps de groupe α et β ; tous les autres sont dits irréguliers, tels les anticorps anti-Rh.

On appelle anticorps naturels, ceux qui n'apparaissent pas à la suite d'une iso-immunisation ; ils s'opposent aux anticorps immunitaires, tels que les anticorps anti-Rh, qui sont toujours immunitaires, alors que les anticorps anti-A et anti-B peuvent revêtir cette forme et devenir alors pathogènes.

Les anticorps peuvent être complets (on les appelle encore bivalents ou agglutinines), leur caractéristique principale est d'être actifs en milieu salin. Ils peuvent être incomplets (on les appelle encore univalents, bloquants ou glutinines) ; leur caractéristique principale est d'être actifs seulement en milieu albumineux. Il faut alors ajouter au milieu, dans lequel se passe la réaction, une albumine qui apporte la congglutinine nécessaire à l'agglutination.

Les anticorps peuvent enfin être froids (actifs à 4°), ou chauds (actifs à 37°).

Les anticorps incomplets ont une importance obstétricale plus grande que les complets, car ils sont généralement les agents ou les témoins d'une iso-immunisation grave, et ils traversent plus facilement le placenta que les anticorps complets. Ils réalisent le type des anticorps immunitaires.

Puisqu'il existe plusieurs sortes d'anticorps doués de propriétés différentes, on conçoit qu'il soit indispensable, pour détecter des anticorps inconnus, d'avoir recours à plusieurs techniques. Tous les procédés de recherche d'anticorps ont un principe commun : le sérum à examiner est mis en présence de globules porteurs de l'agglutinogène ou des agglutinogènes, contre lesquels des anticorps sont suspectés dans le sérum.

1°) Dans le « tube-test », le sérum est mis en présence d'une suspension globulaire en eau saline à 9 % ; les anticorps complets sont ainsi révélés.

2°) En remplaçant l'eau saline à 9 % par un milieu albumineux (conglutining-test), on peut révéler les anticorps incomplets.

3°) Avec le « slide-test », qui se passe en milieu albumineux et à chaud (sur lame chauffée), on peut aussi détecter rapidement des anticorps incomplets. Ceux-ci peuvent cependant n'être révélés que par des techniques plus sensibles.

4°) Le test de COOMBS permet, grâce au sérum anti-globuline humaine (sérum de lapin immunisé contre les anticorps humains), de déceler sur les globules rouges mis au contact du sérum suspect, la fixation de faibles quantités d'anticorps.

5°) Les tests aux hématies trypsinisées ou papainisées sont également des techniques sensibles et précieuses.

Lorsque, par les techniques précédentes, on a découvert un anticorps irrégulier dans un sérum, on pourra le doser en cherchant quelle est la plus grande dilution du sérum (dans le milieu adéquat) capable de donner une réaction.

En ce qui concerne la recherche d'anticorps anti-A ou anti-B immunitaires, pour les distinguer d'anticorps normaux, on peut rechercher leur optimum thermique (à 37° au lieu de 4°), ou leur taux plus élevé lorsqu'ils sont titrés en milieu albumineux qu'en milieu salin. En pratique, ces deux méthodes ne permettent aucune conclusion : l'amplitude thermique est très étendue, les taux sont très voisins dans les deux milieux. Les

sérums, possédant des anticorps anti-A ou anti-B immunitaires se comportent, comme possédant en même temps, des anticorps normaux qui masquent les premiers.

Des artifices sont alors nécessaires pour éliminer les agglutinines ; ce sont : le chauffage ou le passage du sérum sur des agglutinogènes A ou B (substances de WITEBSKI, ou salive de sujets sécréteurs des agglutinogènes A ou B). Un titrage différentiel, sur le sérum ainsi traité, d'une part en milieu salin et d'autre part en milieu albumineux, pourra alors révéler la présence d'anticorps incomplets immunitaires par une plus grande activité en milieu albumineux qu'en milieu salin.

PHYSIOPATHOLOGIE DES ISO-IMMUNISATIONS FŒTO-MATERNELLE

On appelle iso-immunisation la réponse d'un organisme à l'introduction d'un antigène étranger appartenant à la même espèce, et se traduisant par la production d'anticorps correspondants.

L'iso-immunisation peut être provoquée par :

1° *une transfusion sanguine de sang incompatible* : Ce phénomène ne se produit, en principe, pas pour les antigènes A et B, étant donné que la transfusion doit forcément être pratiquée avec des sangs compatibles (soit iso-groupe, soit sang O IV de donneur universel, soit sang quelconque injecté à un receveur universel A B) sous peine de voir apparaître de façon immédiate, des accidents majeurs.

Par contre c'était un mode d'iso-immunisation anti Rhésus fréquent. La première injection de sang Rh + à un individu Rh— sécrèteur d'anticorps, provoque l'apparition d'agglutinines anti-Rh. Une nouvelle transfusion de sang Rh + pratiquée dans un délai de plus de quinze jours environ est susceptible de provoquer des accidents d'incompatibilité.

2° *une grossesse hétéro spécifique* : Nous envisagerons successivement le cas des

- antagonismes ou discordances Rh
- incompatibilités ou discordances du système A. B. O.

a) *Antagonisme Rh, ou discordance Rh.*

Une femme Rh — porte un fœtus Rh +: c'est une discordance Rhésus standard. S'il y a un passage de l'agglutinoigène Rh fœtal dans le sang maternel, et que la mère soit sécrétrice d'anticorps anti Rh il y aura formation d'anticorps anti Rhésus: c'est l'iso-immunisation. Si ces anticorps traversent le placenta,

ils peuvent parvenir dans la circulation fœtale et provoquer l'agglutination, puis l'hémolyse des hématies fœtales, d'où apparition des divers accidents de maladie hémolytique.

Pour que cette iso-immunisation se produise, il faut :

1 — que les agglutinogènes Rh traversent la barrière placentaire. Or, les circulations maternelle et fœtale sont théoriquement indépendantes ; sang maternel et sang fœtal ne sont pas en contact. Pour que ce passage soit possible il faut qu'il existe, soit une lésion des villosités placentaires au cours de la grossesse, soit un raptus contemporain de l'accouchement ou de la délivrance. Ce fait explique que les accidents liés à l'incompatibilité Rh ne se voient pratiquement jamais au cours de la première grossesse, à moins qu'une transfusion de sang incompatible n'ait antérieurement provoqué l'apparition d'anticorps anti Rh. Par contre au cours de la délivrance (ou lors de phénomènes pathologiques au cours de la grossesse tels qu'un décollement prématuré du placenta) des raptus peuvent se produire au niveau des villosités placentaires et permettre le contact entre les sangs maternel et fœtal. Ces faits ont été démontrés histologiquement par Kline et retrouvés par nous-mêmes. Ils expliquent d'autre part, que le taux d'agglutinines anti Rh devienne maximum au douzième jour qui suit l'accouchement.

2 — Une grossesse ayant ainsi provoqué une iso-immunisation, une nouvelle grossesse avec fœtus Rh + pourra provoquer l'augmentation du taux des anticorps anti-Rh présents dans l'organisme maternel, à la faveur d'une lésion placentaire. Pour que le fœtus soit atteint par ces anticorps, il faut qu'ils puissent, eux aussi, traverser le placenta venant du sang maternel et être ainsi déversés dans la circulation fœtale. Or, ces anticorps peuvent traverser le placenta, difficilement en ce qui concerne les anticorps complets, facilement en ce qui concerne les anticorps incomplets.

Il résulte de ces faits :

— que, au cours de la première grossesse, on ne constate, en général pas d'accident de maladie hémolytique, s'il n'y a pas eu antérieurement de transfusion de sang apportant l'antigène Rh.

— que, au cours de la deuxième grossesse, de tels accidents

peuvent être observés, mais qu'ils sont, théoriquement moins graves qu'au cours des grossesses ultérieures; nous dirons plus loin ce que nous pensons de cette donnée classique.

b) *Antagonisme ou discordance A. B. O.*

Une mère du groupe O (dont le sérum contient les agglutinines régulières α et β) peut être porteuse d'un fœtus ou B. Le passage de l'agglutinogène fœtal A ou B dans la circulation maternelle (à la faveur d'un raptus placentaire) peut provoquer chez la mère l'augmentation des agglutinines régulières α et β . Les anticorps réguliers présents sous forme complète sont peu nocifs pour le fœtus. Mais ces anticorps α et β peuvent revêtir la forme d'anticorps incomplets immunitaires qui traverseront facilement le placenta et seront alors susceptibles de provoquer des accidents de maladie hémolytique péri-natale. De tels anticorps anti-A ou anti-B incomplets ont été également trouvés, indépendamment de toute grossesse hétérospécifique (en particulier chez des hommes), sans cause apparente (rôle possible des vaccinations antérieures).

On conçoit que les anticorps α et β , étant physiologiquement présents dans le sang de toute femme du groupe O, parfois même sous forme incomplète, peuvent ainsi provoquer des accidents lors de la première grossesse hétérospécifique par antagonisme O A ou O B.

De même, de tels accidents peuvent survenir si la mère est du groupe A (elle possède l'agglutinine β) et l'enfant du groupe B, ou si elle est du groupe B et l'enfant du groupe A.

Par contre si la mère est du groupe AB, de tels accidents sont impossibles, quel que soit le groupe fœtal. En pratique, une femme AB Rh + a bien peu de chance de voir apparaître dans sa descendance des cas de maladie hémolytique, quel que soit le groupe de son mari. Seuls pourraient apparaître des accidents par iso-immunisation anti C ou anti E, ou anti c, anti e ou dus à d'autres groupes sanguins (Kell-Cellano, Duffy). Or, on sait que de tels accidents sont exceptionnels.

DEUXIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

Un certain nombre d'abréviations classiques ont été utilisées. Leur signification est la suivante :

1° *au début des observations :*

- A.H. : antécédents héréditaires.
- A.C. antécédents collatéraux.
- A.P. antécédents personnels.
- B.S. bonne santé.

2° *pour déterminer l'âge de la grossesse :*

- D.R., suivis d'une date, indiquent la date des dernières règles.
- A.P., suivis d'une date, indiquent : la date de l'accouchement probable.

3° *les éléments de la formule sanguine :*

- G.R. : globules rouges.
- G.B. globules blancs.
- P.N. polynucléaires neutrophiles.
- P.E. polynucléaires eosinophiles.
- P.B. polynucléaires basophiles.
- L. lymphocytes.
- G.L. grands lymphocytes.
- M. monocytes.
- M.M. moyens monocytes.
- Poly polychromatophiles.
- Ortho orthochromatique.

4° *les termes obstétricaux courants ont été représentés par :*

- H.U. : hauteur utérine.
- B.C. bruits du cœur.
- O.P. occipito-pubienne.
- O.S. occipito-sacrée.
- P.G. prégnandiol.
- A.P.P. accouchement prématuré provoqué.

5° *E. S. T. : exsanguino-transfusion.*

OBSERVATIONS DE MALADIE HEMOLYTIQUE PAR ANTAGONISME RHESUS

I. — Les observations d'ictère grave familial

OBSERVATION N° 1

M^{me} P..., née V..., 24 ans.

Obs. Maternité 1949, n° 1.754.

IV geste. Grossesse suivie par le Docteur Magnin.

A.H. et A.C. : R.A.S.

A.P. : 1^{re} grossesse : accouchement à terme, forceps, garçon de 3.500 gr., b. s. (20-2-46).

2^e grossesse : Mort in utero 1 mois avant terme, rétention in utero 14 jours. Accouchement le 15-4-47 (15 jours avant terme) ; garçon, 3.500 gr. environ.

3^e grossesse : 1948, 2 séries de Muthanol. Albuminurie attribuée au bismuth. Mort in utero à 7 mois 1/2. Expulsion aussitôt, garçon, 2.300 grammes environ.

Consulte le Docteur Magnin qui l'adresse au Docteur Revol.

Mari : A 2 Rh + ;

Femme : O Rh — ;

Devient enceinte trois mois plus tard.

4^e grossesse : D. R. 4-1-49 ;

A. P. 14-10-50.

MAI 1949 (4^e mois) : taux des agglutinines anti-Rh 1/1.

23 AOÛT : taux des agglutinines anti Rh 1/8.

Examen obstétrical (27-8-48) :

— H U = 28. Présentation du sommet BC + ;

— T V : col fermé. S. I. se constituant déjà bien.

— T A = 11/7.

Un A. P. P. est décidé pour le 29-8-49 (D^r Pigeaud, D^r Magnin), (soit 1 mois 1/2 avant terme), malgré le faible degré de maturation de l'enfant.

Le 29-8-49, à 10 h. : Introduction simultanée de 2 bougies de Krause.

Le 30-8-49 : Ablation des 2 bougies et introduction d'une 3^e bougie dans l'après-midi du même jour.

Le 31-8-49 : Ablation de la bougie devant une poussée thermique à 39°.

Déclanchement du travail, dans l'après-midi.

Progresse très vite.

Rupture artificielle membrane à 20 h. 30 (6 cm.). Expulsion sp. à 22 h. en 10' d'un garçon de 2.040/650, très pâle. Groupage : O IV Rh +.

Exsanguino-transfusion (D^r Revol) : Catetherisme de la voie ombilicale, impossible. Dénudation de la saphène gauche. On fait passer 220 cc. Soustraction de 180 par le cordon. Amélioration de la pâleur et de l'E. G. de l'enfant.

Vers 200 cc., crise d'apnée. Amélioration par lobeline. Arrêt de la transfusion (O IV Rh —), à 220 cc.

Couveuse. O₂ continue. 3 h. : cyanose, troubles du rythme respiratoire, puis amélioration. 6 h. : cyanose progressive. 6 h. 30 : décès.

Vérification :

Téguments et tissus sous-cutanés nettement ictériques.

Liquide citrin intra-péritonéal.

Foie 110 gr. Rate 12 gr.

Pas de lésions de la veine iliaque externe, caillots dans la veine cave inférieure.

Examen histologique (D^r Fournie-Gabriel) :

1°) *Foie* : îlots hématopoïétiques dissociant les travées hépatiques, ou à disposition péri vasculaire comportant : depuis l'hémohistioblaste tous les éléments successifs de la série érythroblastique. Quelques éléments de type mégaloblastiques et rares éléments de la série myéloïde.

Espaces de Kiernan engainés d'éléments sanguins ; tissu conjonctif plus ou moins sclérosé. Dans certains espaces, le canalicule biliaire n'est plus retrouvé. D'autres ont une lumière oblitérée par la tuméfaction et l'œdème de leur cellule pariétale.

Pas de dépôts pigmentaires intra hépatiques.

2°) *Rate* : Effacement des corpuscules de Malpighi.

Fibro-sclérose de la pulpe blanche. Pulpe rouge hématopoïétique : tous les éléments de la série érythroblastique y sont retrouvés ; ainsi que les éléments myeloides.

Peu d'éléments lymphoïdes, quelques mégacariocytes.

3°) *Poumon* : Respiratoire, certains alvéoles sont mal ou pas dépliés, d'autres emphysémateux. En certains points, un exsudat séreux encombre les lumières et canaux alvéolaires et les bronches terminales.

4°) *Moelle osseuse* : Très hématopoïétique, avec forte proportion d'érythroblastes.

OBSERVATION 2

M^{me} L..., née P..., 25 ans.

Obs. Maternité 1950, n° 254.

III geste ayant suivi les consultations du service.

A. P. 1946 : Acct. spontané à terme ; enfant 4.000 gr. Hémorragie délivrance.

1948. : Acct. prématuré à 8 mois 1/2. Enfant mort-né de 5.000 gr.

Troisième grossesse : D. R. : 1 mai 1949. A. P. 11 février 1950. Grossesse normale.

Le 6-2-50 à 3 heures : accouchement spontané à terme. Fille vivante de 3.400. Placenta : 820.

Dans les heures qui suivent la naissance, apparition d'un ictère avec gros foie et grosse rate.

— Examen sanguin de l'enfant : Groupage : 0 Rh +
G. R. : 3 millions.
Formule : 348 % d'Erythroblastes.
— Examen sanguin de la mère : Groupage : B Rh négatif.
Anticorps anti-Rh ; présence
au taux de 1/2 (complets).

Le 7-2-50 : petite hémorragie au niveau de la piqure pour examen de sang et hématurie.

A 14 h. 30 : E. S. T. (veine ombilicale) : injection et soustraction de 450 cc.

Le 9-2-50 : G. R. : 4.700.000	Erythroblastes : 27 %
Le 11-2-50 : G. R. : 4.900.000	— 6 %
Le 14-2-50 : G. R. : 5.000.000	— 0 %

Le 23-2-50 : Après avoir été peu satisfaisante pendant 10 jours, la courbe de poids s'améliore. Au 10^e jour, l'enfant est mis à l'allaitement artificiel, bien qu'il n'y ait pas d'agglutinines dans le lait maternel. L'enfant est mou, hypotonique, mais il relève parfaitement la tête quand on le met sur le ventre. Persistance d'un très gros foie. La rate a diminué de volume.

Radiographie des extrémités osseuses : Bande de raréfaction osseuse paraissant correspondre à l'union de la diaphyse et de l'épiphyse de l'extrémité inférieure du fémur. Il s'agit certainement d'une image anormale relevant de l'ostéochondrite.

Le 24-2-54 : G. R. ; 4.880.000. Formule normale. Poids : 3.240 gr. Départ en bon état.

Quatrième grossesse. (Cette observation porte le n° 34 et se classe dans la rubrique « Mort du fœtus in utéro » ; nous la plaçons ici pour permettre de suivre plus aisément le déroulement de l'affection.)

D. R. : 28 mai 1950. A. P. ; 8 mars 1951.

Menace d'avortement à 2 mois, traitée par œstrogènes et progestérone. Suivie à la consultation du service. Le taux des anti-Rh est de 1/64 pour les anticorps incomplets, nul pour les complets.

Le 15-11-50 : H. U. : 27. Fœtus mobile, B. C. : +, Albumine : +
Taux des anticorps : inchangé, par rapport à l'examen précédent.
La gestante ne perçoit plus les mouvements fœtaux à partir de la fin du mois de novembre.

Le 16-1-51 : Entre dans le service.

Examen clinique : H. U. : 22, B. C. non perçus, Grossesse arrêtée certaine.

L'albumine qui avait été trouvée à plusieurs examens successifs, n'est pas retrouvée.

T. A. : 12/6,5.

Pas d'œdèmes des membres inférieurs.

On note deux ecchymoses, d'apparition spontanée au niveau des coudes et des membres inférieurs.

Examen sérologique : Dosage des anticorps anti-Rh :

— milieu physiologique : 1

— milieu albumineux : 1/2.048.

Examen hématologique :

Signe du lacet : négatif ;

Temps de saignement : 2' ;

Temps de coagulation : 17 minutes, sans prise en masse véritable du caillot, puis dissolution très rapide du caillot et persistance d'un micro-caillot.

Temps de Quick : 25"

Fibrine pondérale : 1 gr. 16 (donc très abaissée).

Prothrombine : 48 %.

Plaquettes : 100.000 (aspect normal).

On fait le diagnostic de Mort du fœtus in utero par iso-immunisation anti-Rhésus avec fibrinopénie et fibrinolyse secondaire, les examens spéciaux, pratiqués par le Dr Favre-Gilly, ayant montré une augmentation de l'activité fibrinolytique du sérum de la malade.

On décide l'évacuation utérine, des transfusions de sang iso-groupe et de plasma seront pratiquées en cas d'hémorragie.

Le 23-1-51 : Ponction de 40 cc. de liquide amniotique.

Injection de 60 cc. de sérum physiologique.

Le 24-1-51 : Début du travail à 20 heures.

Le 25-1-51 : à 0 h. 45 : expulsion de l'œuf en bloc ; fœtus momifié et placenta complet. Hémorragie de 750 cc. arrêtée par révision utérine, puis compression pubo-manuelle, hypophyse, ergotine. Installation d'une perfusion iso-groupe. La malade va bien.

A 3 heures, reprise de l'hémorragie ; le sang ne coagule pas. Utérus vide, sans caillots, bien contracté. Tamponnement vaginal serré (10 mètres de gaze). Perfusion de plasma. Arrêt de l'hémorragie.

A 4 h. 25 : perfusion terminée, malade allant bien, réchauffée.

A 5 h. 15 : Collapsus cardio-vasculaire dramatique ; nouvelle perfusion installée après dénudation veineuse au pli du coude. Effondrement tensionnel ; exitus à 5 h. 30.

Vérification impossible (opposition de la famille).

OBSERVATION N° 3

1 M^{me} H..., née B..., 42 ans.

Obs. Maternité 1950, n° 1.724.

V geste adressée par le D^r Bourbon au P^r Pigeaud.

A H et A C : R. A. S.

A P : appendicectomie en 1933.

1933 : 1^{re} gr. Acct. spontané à terme, garçon vivant, 3.250 gr.

1934 : 2^e gr. — — — fille — 3.500 gr.

1947 : 3^e gr. Avortement à 4 mois.

1948 : 4^e gr. Acct. normal à terme, garçon vivant, 3.200 gr.

Décédé au 3^e jour d'ictère grave.

D. R. 7 décembre 1949. A. P. : 17 septembre 1950.

Groupage O IV Rh négatif.

29-7-50 (au 7^e mois de la grossesse) : Agglutinines irrégulières
anti Rh : présence en milieu phy. 1/1.

en milieu alb. 1/4.

22-8-50 : Agglutinines anti Rh négatif.

Méthode ordinaire présence à 1/8.

— conglutinine présence à 1/16.

Donc, les anticorps anti Rh montent, et étant donné les antécédents
obstétricaux, l'indication d'un A. P. P. est posée.

Examen obstétrical : H U = 29, O I G amorcée B C +.

Col perméable au doigt.

22-8-50 à 19 h. 30 : Introduction d'une bougie de Krause.

2 unités d'hypophyse 0,50 gr. de quinine.

Entre immédiatement en travail. Rupture artif. membrane à 6 cm.

Dilatation complète à 15 h. 30. Expulsion à 15 h. 25 d'un garçon
de 3.300 gr., dont la vitalité est bonne. Placenta : 800 gr.

Examen de l'enfant à la naissance :

Pas d'ictère à la naissance, mais apparition dans l'heure suivante
d'une légère teinte subictérique des téguments. Foie volumineux, rate
perceptible. Pas d'œdème, pas d'hémorragie, pas de signes nerveux.

Groupe sanguin O IV Rh positif.

Test de Coombs : positif.

G. R. 2.350.000. G. B. 20.000.

PN	: 24 %	Erythroblastes	G. R. nucléées ...	23 %
L	: 3 %	41 %	Proérythro. ...	1 %
MM	: 21 %		Erythro baso ..	12 %
GM	: 11 %		— poly ..	4 %
			— ortho .	1 %

Recherche et titrage des anticorps anti Rh dans le sang de l'enfant.

— en milieu phys. : néant.

— en milieu alb. : anticorps incomplets : présence à 1/16 (taux identique à celui du sérum maternel au moment de l'accouchement).

A 13 h. E. S. T. : sang frais par la veine ombilicale. Par saignées successives de 20 cc. suivies d'injections de la même quantité de sang. On a finalement :

Saignée de 390 cc.

Injection de 440 cc. de sang frais.

Pas d'incident. Durée 2 heures.

L'enfant est mis à 150.000 unités de pénicilline pendant 3 jours et K-Trombyl 20 gouttes.

Le 23-8-50 : L'enfant a bon aspect, mais présente une très légère infiltration œdémateuse des tissus, légère érythrodermie.

G. R. 2.000.000.

Erythroblastes : 39 %.

Le 24-8-50, 9 h. : G. R. 2.850.000

Formule : M	7 %.
P N	52 %.
L	3 %.
E	2 %.
M M	7 %.
G M	8 %.
Erythroblastes	19 %.

Transfusion de 100 cc. de sang frais O IV rh — par la veine ombilicale.

A 17 heures : la teinte ictérique est maintenant nette.

G. R. : 2.140.000.

Erythroblastes : 13 %.

L'enfant est alors trouvé Rh —, ce qui montre que tous ses G. R. Rh + ont été détruits.

Le 25-8-50 : L'ictère s'éclaircit. A 9 h. G. R. 4.520.000. Eryth. 9 %.
17 h. G. R. 5.200.000.

Le 28-8-50 : G. R. 4.720.000.

G. R. 6.200. Erythroblastes : 0.

Le 29-8-50 : L'enfant va très bien, la rate a beaucoup diminué, mais reste perceptible. Le foie paraît normal.

Le 31-8-50 : G. R. 4.650.000.

Le 2-9-50 : Au départ, l'enfant va bien, pèse 3.410 gr., allaitement au lait de nourrice.

Suites maternelles : Au 2^e jour (24-8-50) : Recherche et titrage des anticorps anti Rh dans le lait maternel, présence au taux de :

1/4 en milieu physiologique ;

1/32 en milieu albumineux.

Le 31-8-50 : titrage des anticorps anti Rh dans le sang :

1/64 en milieu alb.

1/4 en milieu pys. ;

Dans le lait :

1/1 en milieu phys. ;

1/2 en milieu alb.

Au point de vue obstétrical, les suites ont été excellentes.

Suites éloignées de l'enfant :

Revu le 29-3-54.

A tenu sa tête à 3 mois. Insomnie pendant 1 an.

S'est assis à 6 mois. A marché à 14 mois. 1^{re} dent à 4 mois. A parlé

tôt. Otite il y a 1 mois (février 54).

Développement psycho-moteur normal : âge mental : 3 ans.

Examen somatique négatif.

OBSERVATION 4.

M^{me} B..., née M..., 36 ans.

Obs. Maternité 1951. N° 575.

A. P. Pleurésie à l'âge de 10 ans.

Diphthérie maligne à 26 ans.

1^{re} grossesse : 1938, garçon né à terme, mort à 9 mois.

2^o grossesse : 1939, garçon né à terme, mort à 3 mois de pleurésie.

3^e grossesse : 1946, fille née à terme, morte à 3 semaines, ictère grave.

D. R. 14 juillet 1950. A. P. 14 avril 51.

27-9-50 : groupage : mère : A II rh —

mari : A II Rh +

Taux anticorps anti-Rh : milieu phys. :				1
			alb. :	1/4
12-12-50	—	—	phys. :	1
			alb. :	1/16
14-2-51	—	—	phys. :	1
			alb. :	1/16
16-3-51	—	—	phys. :	1/16
			alb. :	1/128

Entre à la Maternité le 22-3-51, à 3 semaines du terme pour A. P. P.

Examen : H U = 28. Présentation céphalique mobile. B C + à droite.

Examens généraux : R. A. S.

Ecchymoses spontanées au niveau des cuisses d'où bilan de coagulation : Prothrombine, 150 %.

Fibrinogène normal, 4,75 gr.

T. S. : 2' T. C. : 5'.

Agglutinines anti rh : milieu phys. : 1/16.

milieu alb. : 1/256.

27-3-51 : à 11 h. 45, introduction bougie Krause.

13 h., rupture spontanée des membranes.

28-3-51 : à 11 h., début de la dilatation.

19 h., expulsion spontanée d'une fille de 2.500 gr. en état de mort apparente, réanimée en moins de 5'. Placenta : 500 gr.

Examen de l'enfant à la naissance :

Pas d'ictère. Foie et rate hypertrophiées.

Groupe sanguin de l'enfant (cordon) A II Rh +.

Test de Coombs direct : ++++

G. R. 2.800.000.

Éléments nucléés : 422.000.

Formule : PN	52	Erythro ortho	33	} 55 %
E	4	baso	1	
L	15	Myelo	15	
GL	14	polych	21	

Anisocytose

Hématies polychromatophiles

Deux heures après la naissance apparition d'un subictère sur le visage et le thorax.

Exsanguino transfusion à 21 heures (Jouvenneaux) par la veine ombilicale, de sang A II rh — Soustraction de 310 cc. Injection de 410 cc. Bien supportée.

29-3-51 : G. R. 5.3000.000. Erythro. 76 %

accentuation de l'ictère.

31-3-51 : G. R. 5.590.000. Erythro. 3 %

ictère stationnaire.

31-3-51 : G. R. 6.000.000. Erythro. 2 %

1-4-51 : G. R. 4.850.000. Erythro. 0 %

diminution de l'ictère.

2-4-51 : G. R. 5.300.000

4-4-51 4.540.000

6-4-51 5.000.000 G. B. 7.500. Erythro. 0

Allaitement artificiel (pas de lait maternel) mère et enfant sortent au 13^e jour.

Enfant en bon état. Disparition de l'ictère. Poids 2.790 gr.

A reçu 100.000 unités de pénicilline pendant 6 jours.

Radiographie fœtale : ostéochondrite légère.

Suites éloignées : (avril 1954)

L'enfant s'est développé normalement, a tenu sa tête à 3 mois, assis à 6 mois, premières dents à 8 mois, marche à 14 mois. A parlé à 18 mois. A eu la coqueluche à 15 mois.

Taille actuelle : 0, 88 m.

Poids actuel : 11.900 gr.

Son médecin traitant (D^r Arsac, Le Puy) nous a communiqué les renseignements suivants : enfant de bel aspect, pas timide, pas grognon. Paraît vif et intelligent. Vivacité excessive, bouge sans cesse (mais paraît assez mal éduqué) parle, comprend, réagit normalement, somatiquement va bien, développement très satisfaisant.

OBSERVATION 5.

M^{me} D..., née B..., 31 ans.

Obs. Maternité 1951, n° 2260, Reg. Patho. grossesses XIII p. 117.

Envoyée pour grossesse de 8 mois et iso-immunisation anti-Rh.
A.H. et A.C. : R.A.S.

A.P. : 1^{re} grossesse : 1944 enfant 4.000 gr. né à terme (forceps) b. s.
2^e grossesse : 1947 enfant né à terme. Ictère apparu dans les
24 premières heures. Mort au bout de 8 jours. Une injection I.M.
de sang maternel avait été pratiquée.

3^e grossesse : 1948. Accouchement spontané prématuré à 7 mois.
Enfant mort-né. Un circulaire du cordon avait été invoqué.

Grossesse actuelle : D.R. 17 mars 1951.

A.P. 27 décembre 1951.

Des examens de sang sont pratiqués au laboratoire de bactériologie
et de chimie biologique d'Annecy.

M^{me} D... A 2 Rh —

M^r D... A 1 Rh +

Présence d'agglutinines anti-Rh (anti D).

Entre à la clinique obstétricale le 22-11-51, la grossesse étant à
8 mois.

Examen obstétrical : H U = 27 O I D fixée B C +

Bassin normal S I en voie de constitution.

Examen général : T A = 14,5/9,5. Alb. = 0.

Les autres examens sont négatifs.

Examen sérologique : recherche d'anticorps irréguliers.

1) vis-à-vis de globules A 1 : négatif (temp. du laboratoire, en
milieu physiologique).

2) vis-à-vis de globules C D e (recherche d'anticorps anti-Rh) :

— Slide-test : présence au taux de 1/8.

— Tube-test : titrage en milieu phys. 1 ; en milieu alb. 1/4.

3) vis-à-vis de globules C d e (recherche d'anticorps anti C) :

— Slide-test (albumine bovine) : néant.

— Tube-test (sérum physiolog.) : néant.

Conclusion :

Iso-immunisation anti Rh. Le taux des anticorps paraît très légère-
ment supérieur à celui pratiqué il y a 2 mois à Annecy, mais la diffé-
rence paraît trop peu importante, tenu compte du fait que les examens
ont été pratiqués dans les laboratoires différents, pour permettre une
conclusion ferme en ce qui concerne le rôle immunisant de la grossesse
actuelle.

Cependant, étant donnés les antécédents, la présence d'agglutinines,
l'enfant paraissant normalement développé, on décide un A. P. P.

Le 31-11-51: Introduction d'une bougie de Krause, à 11 h. 30 ; à
13 heures : rupture spontanée des membranes.

Le 2-12-51 : 2 unités d'hypophyse (I.M.) que lo'n répète une fois.
Apparition des douleurs du travail à 9 heures.

Expulsion spontanée à 13 h. 30 d'un garçon de 3.000 gr. Placenta :
650 gr.

Examen du nouveau-né :

— rate énorme, foie normal, pas d'œdème, pas de signes nerveux.
Pas de syndrome hémorragique.

— un quart d'heure après la naissance, coloration progressive des
téguments, en jaune.

— Groupage : A Rh +

— Test de Coombs direct : très positif.

— G. R. 3.650.000.

— Eléments nucléés : 23.700.

— Formule : Myelo : 1 L : 16 Erythrob. 33 % : ortho : 5
MM : 1 GL : 11 baso : 9
PN : 53 M : 11 poly. : 19
E : 9

Exsanguino-transfusion : Sang injecté : 540 cc., voie ombilicale.

Sang retiré : 440 cc., voie ombilicale.

L'enfant est mis à 200.000 unités de pénicilline.

Le 3-12-51 : l'enfant a bon aspect, ictère de degré modéré.

G. R. 3.350.000

Prothrombine très diminuée. L'enfant est mis à la vitamine K.

Le 4-12-51 : L'enfant va assez bien. L'ictère ne s'aggrave pas. La
rate a diminué, mais est toujours perceptible.

G. R. 3.450.000

Erythro. 33 %

Prothrombine 53 %

Le 5-12-51 : Ictère inchangé. G. R. 4.300.000

Erythr. 8 %

Prothr. 40 %

Le 6-12-51 : Atténuation de l'ictère, l'enfant s'alimente un peu, la
courbe de poids a terminé sa chute.

G. R. 4.910.000

Erythr. 1 %

Prothr. 40 %

Le 8-12-51 : G. R. 3.320.000

Erythro. 1 %

Prothrombine : 40 %

Le 10-12-51 : Examen clinique très satisfaisant. Rate non percepti-
ble, vigueur normale.

Le 11-12-51 : G. R. 3.650.000.

Erythro. 0 %

Prothrombine : 100 %

L'enfant est mis à l'hémoscobine.

13-12-51 : G. R. 4.100.000

18-12-51 : G. R. 3.600.000

Examen négatif. Allaitement artificiel.

Bon aspect. Poids 3250 gr.

Suites maternelles : très simples.

Le 5-12-53 : recherche d'anticorps anti Rh dans le lait maternel.

Présence : Slide-test : positif.

Test de Coombs indirect : positif.

Titrage : milieu physiol. 1

— album. 1/2

Au 3^e et au 8^e jours ces anticorps ne sont pas retrouvés. On donne cependant du distillbène et l'enfant est mis au lait artificiel.

Le 18-12-51 : mère et enfant sortent en bon état.

SUITES ELOIGNEES :

Le 9 avril 52 : numération globulaire :

G. R. 4.250.000 G. B. 9.200

Hb : 78 % V. G. 91 %

Le 12 avril 54 : G. R. 4.780.000 G. B. 11.600

Hb : 90 % V. G. 0,94

A tenu sa tête à 3 mois, assis à 5 mois, premiers pas : 11 mois, premières dents à 7 mois, propreté : 11 mois.

Premiers mots : 8-9 mois.

Otite à 2-3 mois ; guérison antibiotique.

Poids actuel : 16 kg. Taille : 88 cm.

Examen sensoriel : R. A. S.

Examen moteur : R. A. S.

Adénopathies généralisées.

Enfant bien développé, souriant, se met facilement en colère, refuse de parler. Borel-Maisonny : pas tout à fait 3 ans.

Affectivité : connaît bien sa famille. Affectueux, légèrement capricieux. Un peu turbulent, sommeil calme.

En conclusion : développement psycho-moteur satisfaisant. Bonne santé habituelle, adénopathies généralisées.

OBSERVATION N° 6

M^{me} S..., née *G...*, 42 ans

Obs. Maternité 1951, n° 2362

VIII geste. Entre en salle de travail le 18 décembre pour accoucher.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : 1^{re} grossesse : avortement à 2 mois.

2^e — : acct. spontané à terme : enfant vivant.

3^e — : gemellaire, enfants vivants. L'un est décédé à 4 ans d'une méningite.

4^e — : acct. spontané à terme : enfant vivant.

5^e — : acct. spontané à terme, enfant vivant.

6^e — : acct. spontané à terme : enfant vivant.

7^e — : acct. spontané à terme : enfant vivant.

L'un des trois derniers est décédé à 4 mois d'affection indéterminée.

8^e grossesse : D. R. 28 mars 1951.

A. P. 8 janvier 1952.

Les deux premières visites de grossesse ont été passées dans le Service. Consulte le 12 décembre, enceinte de 8 mois.

H. U. = 32. Présentation du siège BC +

T. A. = 12/6. Albumine = 0.

B. W. K. M. : négatif.

Radioscopie pulmonaire négative.

Entre en salle de travail le 18 décembre, à 23 heures.

Examen : H. U. = 32. Présentation céphalique amorcée BC +

T. V. : col non dilaté, membranes intactes.

Température = 37°8.

Rupture artificielle des membranes à dilatation complète, liquide amniotique méconial.

Expulsion en 15' à heures du matin en O. P. d'une fille de 3130 gr. en état de mort apparente réanimée en 5 minutes par les moyens habituels.

Placenta : 700 grammes. Il existait un circulaire cervical.

Le 20-12-51 : (30 heures après la naissance) l'enfant est un peu dyspnéique, présente un teint terreux, sans cyanose et sans ictère vrai. Léger œdème généralisé.

Cœur : souffle systolique. Rate énorme. Très gros foie. Il paraît s'agir d'une maladie hémolytique du nouveau-né, et l'on fait pratiquer immédiatement :

Examen sanguin de l'enfant :

— groupage : O IV Rh +

— Test de Coombs direct : positif.

— G. R. 2.020.000.

— Erythroblastes : 110 (pour 100 G.B.).

Examen sanguin de la mère :

— Groupage : O IV rh —

— Recherche d'anticorps irréguliers anti-Rh ; positive (Slide-test et en milieu albumineux bovin).

— Titrage de ces anticorps anti Rh

en milieu physiologique : 1/16

en milieu albumineux : 1/16

Examen sanguin du père :

— Groupage O IV Rh +

Il s'agit bien d'une maladie hémolytique du nouveau-né par iso-immunisation anti Rh.

Une Exsanguino-transfusion de 500 cc. est alors pratiquée, qui est bien supportée.

Le 21-12-51 : l'enfant a bon aspect mais il est devenu franchement ictérique. La rate a diminué de façon importante.

G. R. 3.060.000.

Erythroblastes : 76 %.

Le 22-12-51 : l'enfant est assez vigoureux mais présente toujours des œdèmes importants, la rate est plus grosse et on envisage une nouvelle transfusion.

Le 23-12-51 : G. R. 3.100.000.

Erythroblastes : 19 %.

Le 24-12-51 : ictère extrêmement impressionnant à reflets verts mais l'enfant est vigoureux, tête bien, rate inchangée depuis 48 heures.

G. R. 3.600.000.

Erythroblastes : 22 %.

Transfusion de 70 cc. dans les veines épicrotiniennes.

Le 25-12-51 : G. R. 3.250.000.

Erythroblastes : 10 %.

Le 26-12-51 : G. R. 3.350.000.

Erythroblastes : 16 %.

Le 27-12-51 : G. R. 3.320.000.

Erythroblastes : 8 %.

Le 28-12-51 : G. R. 2.910.000.

Le 31-12-51 : G. R. 2.910.000.

Erythroblastes : 1 %.

L'enfant pèse 2700 gr., sa courbe de poids est stationnaire. Allaitement artificiel. Il est cependant vigoureux. Malgré les conseils qu'on lui donne la mère veut absolument rentrer chez elle. On fait passer l'enfant à la nourricerie du pavillon S.

Suites maternelles simples.

Examen du lait : recherche d'anticorps anti Rh : négative (en milieu physiologique et en milieu albumineux bovin).

Séjour au Pavillon S du 1-1-52 au 3-4-52.

— Anémie persistante : a subi 5 transfusions.

— Incidents digestifs qui ont rétrocedé.

— Foie a diminué de volume.

— Rate perceptible mais moins grosse.

— A pris du poids : à la sortie : 3880 gr.

— A été traité à la méthionamine et par frictions de Gambéol.

Revue le 26-3-53 (D^r J. Lanternier).

— Foie et rate perçus.

— Teint rose.

— Rachitisme intense : enfant nourri au lait et aux bouillies.

— Inscrit pour Giens.

Séjour à Giens du 1-6-53 au 1-12-53.

A l'arrivée :

— Poids : 7.100 gr. au lieu de 11.000 gr.

- Taille 67 au lieu de 73. Donc; retard staturo-pondéral important.
- Rachitisme ostéomalacique en voie de récalcification à l'entrée.
- Foie débordant de deux travers de doigt.
- Rate débordant de deux travers de doigt.
- G. R. 4.662.000 Hb 82 %.
- G. B. 4.400 VG 0,84.
- Examen neurologique : négatif.
- Psychisme : enfant un peu nerveux, bien calmé par le largactil, développement intellectuel normal.

Au départ :

- Poids : 9.700 gr.
- Taille : 70 cm.
- Rachitisme guéri.
- Foie et rate non perçus.
- Numération et formule sanguine normales.

OBSERVATION N° 7

M^{me} G..., née G..., 40 ans.

Reg. Patho, grossesse XIII p. 145. Obs. 1952, n° 185.

IV geste ayant suivi les consultations du service, hospitalisée le 2-1-52 pour iso-immunisation anti Rh.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. Erythème noueux en 1947. Radiographie pulmonaire négative, hospitalisée en 1951 au pavillon E bis pour troubles cardiaques névrosiques.

1^{re} grossesse : enfant né à terme, 4 kg. vivant. Actuellement en b. s. hémorragie délivrance.

2^e grossesse : enfant né à terme, 4 kg. 100. Décédé 18 heures après la naissance.

3^e grossesse : enfant né à terme, macéré mort in utero à 6 mois.

4^e grossesse : D. R. 14 mai 1951. A. P. 24 février 1952.

Vue à la consultation du 13-10-51.

H. U. = 21. B. F. — B. C. +

Alb. = 0. T. A. = 14,5/8. B W négatif. Kahn : négatif. Meinicke ++

Groupage sanguin : M^{me} G... = A 1 rh —

M^r G... = A 1 Rh +

Recherches d'anticorps irréguliers : slide-test milieu alb. bovin.

1) vis-à-vis des globules du mari : présence.

2) vis-à-vis des globules O Rh + et O rh — en série : les globules Rh + sont agglutinés.

Titrage des anticorps anti Rh : en glide-test : milieu alb. 1/8.

en tube : milieu phys. 1/2.

— alb. 1/8

(sérum bovin AB)

Conclusion : iso-immunisation anti Rh.

18-11-51 : grossesse de 6 mois. Siège B. C. +

Traitement uroformine, hépatrol, pénicilline.

2-1-52 : hospitalisation à la pathologie de la grossesse.

Examen : H. U. = 30. Présentation céphalique mobile. Dos à droite B. C. +.

Radio fœtale : squelette normal.

Titrage des anticorps anti Rh : milieu phys. 1/4 légèrement positif.

— alb. 1/4 — —

Bilan d'hémostase : normal. Pas de fibrinolyse, mais au contraire, fibrinémie un peu élevée à 6 gr. 39.

21-1-52 : Titrage des anticorps anti Rh : milieu phys. : positif 1/4.

— alb. : positif 1/16.

Examen hématologique de Monsieur G... A 1 Rh +

Phénotype C/C D E

Génotype le plus probable CDe

—
cDE

Phénotype de M^{me} G... C/C d/d E

Génotype le plus probable : cdE

—
cde

Il existe une chance sur 10 d'hétérozygotisme, donc 9/10 d'*homozygotisme* paternel.

Etant donnés les antécédents, l'homozygotisme paternel, l'augmentation du taux des agglutinines, on décide un A. P. P. un mois avant terme.

Hauch le 25-1-52. Echec.

Le 26-1-52 : mise en place d'une bougie de Krause, accompagnée de rupture artificielle des membranes. Echec.

Le 27 à 2 heures : frissons, température à 39°. Tachycardie.

Institution d'un traitement intense à la pénicilline. Apparaissent alors des douleurs correspondant à l'entrée en travail. Le col est à 4 cm. ; on institue une perfusion I. V. de 5 unités de post hypophyse dans 500 cc. de sérum glucosé. Celle-ci passe de 2 à 4 h. du matin. La dilatation passe à 5 cm. Deuxième perfusion à 12 h. Le col passe à 8 cm., puis dilatation complète.

A 13 h. 15, une main apparaît à la vulve, l'examen montre qu'il s'agit d'une procidence du bras gauche au-devant d'un sommet en O. I. D. P. On refoule le bras procident. Application de forceps. Naissance d'un garçon vivant de 3.250 gr. Placenta : 850. Gros foie débordant de deux travers de doigts. Pas de rate perceptible.

Groupage à la naissance : A 2 Rh +.

Test de Coombs : positif.

Sérum très ictérique. Erythroblastes 50' %.

Exsanguino transfusion : Soustraction de 440 gr.

Injection de 500 gr.

Le 28-1-52 : l'enfant va bien. Ictère léger. Pas de rate perceptible.
L'hyperthrophie hépatique a légèrement diminué.

G. R. 4.400.000.

G. B. 10.000.

Erythroblastes : 2 %.

Le 29-1-52 : l'ictère se fonce. Rate et foie normaux.

G. R. 4.400.000.

G. B. 10.000.

Erythroblastes : 1 %.

Prothrombine : 35 %.

Formule : Métamyelo N : 1 P B : 3 G M : 1.

P N : 67 L : 2 nomoblastes : 1 %.

P E : 7 M M : 19.

30-1-52 : G. R. 5.000.000 Erythroblastes : 1 % Proth. : 95 %.

2-2-52 : G. R. 4.050.000 Erythroblastes : 0 % Proth. : 100 %.

8-2-52 : enfant vigoureux, foie et rate non perçues.

G. R. 3.000.000.

10-2-52 : G. R. 3.000.000.

11-2-52 : G. R. 4.400.000.

Au départ, l'enfant pèse 3.370 gr. Allaitement artificiel.

Suites maternelles : simples. Température à 38° 4 au 3^e jour., pour lymphangite du sein. Traitement à l'auréomycine. Apyrexie à partir du 6^e jour.

4-2-52 : recherche d'agglutinines irrégulières dans le lait : néant.

Au 12^e jour : recherche d'agglutinine dans le sang :

En milieu albumineux : légèrement positif à 1/32.

— physiologique : néant.

Le 12 février, mère et enfant partent en bon état.

Suites inconnues : enfant non retrouvé.

OBSERVATION 8

M^{me} J..., née *M...*, 29 ans

Obs. Reg. Patho ; grossesse XV p. 188.

Maternité : 1953 n° 760.

Cette observation est classée à la suite de l'observation 19, le précédent enfant ayant été atteint d'un ictère nucléaire.

OBSERVATION 9.

M^{me} V..., née *C...*, 32 ans.

Obs maternité 1952, N° 932.

IV geste ayant suivi les consultations du service. Entre en salle de travail le 13 mai 1952.

1^{re} grossesse : acct normal, enfant vivant, 2.900 gr.

2^e grosseur : — — — — 2.600 gr.

3^e grossesse : — — — — 2.200 gr.

4^e grossesse : D. R. 5 août 1951 ; A. P. 15 mai 1952.

A l'entrée en salle de travail : HU = 37 O I G BC +

TV : col dilaté à 5 cm.

Membranes rompues.

Expulsion le 13 mai 52 à 19 h. 40 d'une fille de 2.900 gr., vigoureuse.

Placenta : 490 gr.

Le 14-5-52 : à la 12^e heure, ictère précoce. Pas de splénomégalie
hépatomégalie modérée.

Examens sanguins :

Groupage B Rh +

— de l'enfant Numération 2.950.0000 G. R., pas d'érythroblastes
Test de Coombs direct : positif.

Groupe B Rh —

— de la mère Recherche d'anticorps anti-Rh : Slide-test : présence (milieu alb. bovin).

— du père : 1 O. IV Rh +.

Le 15-5-52 : Exsanguino transfusion : sang injecté 580 } excédent =
sang soustrait 460 } 120 cc.

Le 17-5-52 : G: R. 2.780.000.

Le 19-5-52 : G. R. 3.000.000, pas d'érythroblastes.

Le 20-5-52 : transfusion de 120 cc. G. R. G. R. 3,930.000.

Le 21-5-52 : G. R. 3.750.000.

Le 22-5-52 : enfant vigoureux, pâle. Pas de rate perceptible, foie hypertrophié.

Le 28-5-52 : G. R. 3.030.000.

Le 29-5-52 : l'enfant est au lait artificiel (Alma), pèse 3.050 gr., sa courbe de poids est satisfaisante. Sortie.

Radio : pas d'ostéochondrite.

Suites maternelles simples. Le 17 mai : recherche d'anticorps anti Rh dans le lait : très légèrement positive. Distilbène.

Suites éloignées : avril 1954.

L'enfant a tenu sa tête à 3 mois, assis à 6 mois. Premières dents à 7 mois. A commencé à parler à 9 mois. A marché à 13 mois. N'a jamais été malade.

Taille actuelle : 81 cm. Poids actuel : 9.500 gr.

Les parents jugent leur enfant normal (renseignements obtenus par lettre ; nous n'avons pas revu l'enfant).

OBSERVATION 10.

M^{mo} M..., née *B...*, 40 ans.

Rég. patho. gr. XIV. p. 104. Obs. Act. 1952, n° 954.

IV geste, envoyée par le Dr Magnin au service de la Pathologie de la grossesse, le 12-5-52, enceinte de 8 mois pour incompatibilité Rhésus.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : tuberculose pulmonaire en 1946 : caverne de la base droite traitée par pneumothorax extra pleural et pneumopéritoine. L'extra pleural est toujours entretenu actuellement : bacilloscopie négative.

1^{re} grossesse : 1940. Acct à terme. Siège. Enfant, 3.000 gr. Décédé à 8 mois de granulie.

2^e grossesse : 1942. Acct spontané à terme le 6 mars, d'un garçon de 3.250 gr. Ictère grave guéri par deux transfusions. Actuellement en bonne santé.

3^e grossesse : 1943. Acct spontané à terme le 31 mai, garçon de 3.750 gr. Ictère dès la 6^e heure. Transfusion. Actuellement en b. s. ; développement normal.

4^e grossesse : D. R. 23 août 1951. A. P. 3 juin 1952.

Grossesse normale. Etant donnés les antécédents, des examens hématologiques sont pratiqués.

M^{me} M... A Rh- génotype C d e.

C d e

C D e.

M. M... A Rh+ génotype ———— donc heterozygotisme paternel.
c d e

En février et en avril, des recherches d'agglutinines anti-Rh sont pratiquées ; elles sont négatives.

Le 12 mai : entre dans le service.

Examen obstétrical : H U = 30. Sommet mobile BC +.

Examen hématologique : recherche d'anticorps anti-Rhésus.

Slide test

présence

Milieu albumineux bovin

Titrage anti-Rh : en milieu phys. 0.

en milieu alb. (1 légèrement positive).

Etant donnés l'incompatibilité factorielle Rh, les antécédents, l'apparition des anticorps, on provoque l'accouchement.

Le 15-5-52 : introduction d'une bougie de Trillat (10 heures).

Le 15-5-52 : à 16 h. 10, extraction au forceps (étant donné la tuberculose maternelle), sur O. P. d'une fille de 2.600 gr. de bonne vitalité. Placenta : 620 gr.

Examen de l'enfant : à la naissance. Pas de splénomégalie, foie dépassant de un travers de doigt. Pas d'hémorragie, d'œdèmes, ni de signes nerveux.

Examen du sang : groupage A 1 Rh +.

Test de Coombs direct : positif.

Numération G. R. 4.240.000.

Éléments nucléés 23.500.

Formule : P.N. 86 %.

L. 10 %.

M.M. 2 %.

G.M. 2 %.

Erythroblastes 9 %.

Exsanguino transfusion : sang injecté 570.

sang retiré 460.

L'enfant devient jaune pendant la transfusion.

17 mai : G. R. 4.200.000.

20 mai : G. R. 4.250.000. Pas d'érythroblastes.

23 mai : G. R. 3.870.000.

26 mai : G. R. 3.180.000.

29 mai : G. R. 3.500.000.

Au départ, le 31 mai : rate non perçue. Foie normal. Bonne courbe de poids. Pèse 2.860 gr. Allaitement artificiel. Ictère disparu.

Suites maternelles : simples. Etant donnée la tuberculose, la mère est mise d'emblée au distilbène. Pas de montée laiteuse. Il est donc impossible de rechercher et de titrer les agglutinines du lait.

Suites éloignées :

Revue le 26-4-54.

Evelyne a tenu sa tête à 3 mois, assise à 6 mois.

Premières dents à 6 mois 1/2.

A marché à 13 mois.

Parle bien, fait des phrases.

Propreté relative (se mouille quelquefois la nuit), dort bien la nuit.

Développement moteur : normal.

— sensoriel : normal.

— psychique : test Borel-Maisonny : 2 ans.

Examen viscéral : négatif.

Au point de vue caractère : enfant un peu nerveuse (nervosité qui n'est pas de mauvais aloi).

En conclusion : enfant éveillée, souriante, vive.

développement psycho-moteur normal.

nervosité légère.

OBSERVATIONS N^{os} 11, 12, 13

M^{me} V..., née L..., 39 ans

Obs. Maternité 1953, n^{os} 350, 351, 352.

Patho. Grossesse, R. XV, 124.

V geste envoyée par le D^r Vidil, de Grenoble.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A . P. :

1^{re} grossesse (1942). Acct. spont. à terme, fille 3.500 gr. bonne santé actuelle.

2^e grossesse : 1948 : Acct. spont. à terme, enfant mort-né et macéré de 4.000 gr.

3^e grossesse : gémellaire ; acct. à 7 mois et 3 semaines :

1^{er} jumeau : garçon de 2.400 gr., ictérique dès la naissance, mort à la 24^e heure.

2^e jumeau : fille de 1.600 gr. ictérique au bout de quelques heures, morte à la 48^e heure.

A ce moment, des examens hématologiques permettent de diagnostiquer une incompatibilité Rhésus du couple géniteur.

4^e grossesse : 1951 : acct. provoqué à 7 mois 1/2, garçon vivant de 2.750 gr. Après groupage sanguin, transfusion dans le sinus. Mort au moment de la piqûre au début de la deuxième transfusion.

5^e grossesse : D. R. 30 juin 1952. A. P. : 10 avril 1953.

Dosage d'anticorps anti-Rh au 6^e mois de grossesse :

— milieu phys. : 1/32

— milieu alb. : 1/512.

Entre dans le Service le 30 janvier 1953.

1^o. — *Examen obstétrical* : H. U. = 48 ; la palpation montre qu'il s'agit d'une grossesse gémellaire B. C. +

Radio fœtale : existence de trois fœtus.

2^o. — *Examens généraux* : B.W., K.M. : négatif.

Souffle systolique anorganique

T. A. = 13/7. alb. = 0

3^o. — *Examens sanguins* : groupage B Rh négatif.

Recherche d'anticorps anti-Rh : (slide-test) positif.

Titrage des anti-Rh : milieu physiologique : 1/64.

milieu albumineux : 1/1024.

4^o. — *Examens sanguins du mari* : groupage O IV Rh +

D

Probabilité pour homozygotisme — = 90 %

D

B.W. K.M. : négatif

Etant donné l'homozygotisme paternel, l'augmentation des anticorps à un titre élevé, les enfants à naître, seront vraisemblablement Rh +. De plus, la tri-gémellité fait craindre un accouchement par trop prématuré ; la gestante est mise au repos absolu et traitée par les extraits de foie et les antispasmodiques.

Le 19 février 1953, (à 7 mois et 1 semaine) le travail se déclanche spontanément.

A 23 h. 45, expulsion du premier fœtus en siège (Bracht) l'enfant crie aussitôt : garçon de 2.000 gr.

A 24 heures, accouchement spontané du deuxième fœtus en siège (Bracht) garçon de 1.900 gr. crie aussitôt.

A 0 h. 15, fœtus en présentation de l'épaule, version par manœuvres internes, extraction d'un garçon de 2.000 gr., crie aussitôt.

Placenta : 2.100 grammes : unique, trois poches amniotiques, un seul chorion.

Examen des nouveaux-nés

1^{er} jumeau : pâleur intense : quelques taches purpuriques sur la face, grosse rate ; groupe : B Rh +

G. R. = 1.060.000	formule	PN 7	plasmocytes 4
G. B. = 160.000		L 2	érythroblastes 83 %
		M 4	

2^e jumeau : pâleur, quelques taches purpuriques, grosse rate ; groupe B Rh +

G. R. = 1.180.000	formule	PN 5	plasmocytes 4
G. B. = 145.000		GL 3	érythroblastes 84 %
		M 4	

3^e jumeau : nombreuses taches purpuriques ; pâleur ; teint rapidement jaune ; œdèmes ; ascite ; grosse rate ; groupage : B Rh +

G. R. = 730.000	formule	PN 6	plasmocytes 5
G. B. = 140.000		L 1	érythroblastes 81 %
		GL 2	
		M 5	

A 2 heures du matin, mise en train de l'E. S. T. du troisième jumeau qui a le plus mauvais aspect. Voie ombilicale. Sang B Rh — Dès les premiers cc., l'enfant va mieux, puis aggravation autour de 250 cc. Arrêt de l'E. S. T. Exitus, peu après.

A 2 h. 30, E. S. T. du deuxième jumeau ; même tableau ; exitus.

A 3 heures, E. S. T. du premier jumeau ; même tableau ; exitus.

Suites maternelles : simples.

Vérifications anatomiques :

3^e jumeau (Maurice n° 352) :

- gros foie : 150 gr.
- grosse rate : 30 gr.
- ascite légère.
- épanchements pleural et péricardique.

2^e jumeau (Dominique n° 351) :

- gros foie : 130 gr.
- rate pratiquement normale : 20 gr.
- légère ascite.
- légers épanchements pleural et péricardique.

1^{er} jumeau (Patrick n° 350) :

- gros foie.
- grosse rate.
- ascite légère.
- épanchements pleural et péricardique.

Examen histologique (D^{rs} Fournie-Gabriel) :

3^e jumeau (Maurice) coupes 1104 :

a) Foie : fibro-œdème discret des espaces portes ; nombreux éléments de la lignée érythroblastiques dans les vaisseaux afférents et les capillaires radiés. Nombreux îlots hématopoïétiques au contact des travées hépatiques. Hyperplasie et différenciation des éléments réticulo-endothéliaux, notamment des cellules de Kupffer. Cellules hépatiques souvent bi-nucléées et disjointes par l'œdème. Nombreux amas biliaires et dépôts de pigments intracytoplasmiques. Au contact de ces cellules, quelques macrophages ont phagocyté soit des hématies soit des pigments.

b) Rate : congestive et hémorragique. Effacement des corpuscules de Malpighi. Grosse hyperplasie réticulo-endothéliale. Suffusions hémorragiques dans la pulpe blanche dilacérant les travées fibreuses et même les parois vasculaires. Nombreux éléments de la lignée érythroblastique dans les lumières vasculaires que l'on retrouve dans les capillaires congestifs, ectasiés, dont l'endothélium est rompu en de nombreux points. Rien ne permet, étant données la congestion et les hémorragies d'affirmer une érythropoïèse. Dépôts de pigments et phénomènes de macrophagie nets surtout au niveau des endothéliums capillaires. Apparemment, pas de biligénèse intra-splénique.

c) Poumon : du type respiratoire broncho-alvéolaire avec obstruction incomplète.

Cellules malpighiennes et éléments de vernix caseosa dans certaines lumières alvéolaires. Vaisseaux et capillaires pariétaux très congestifs. Angéo-alvéolite sans hémorragie. Parmi les éléments intra-alvéolaires, importante quantité de pigments probablement méconiaux dont un grand nombre ont été phagocytés par les éléments mésenchymateux de la paroi ; donc souffrance fœtale et respiration intra-utérines. On est frappé par la différence de densité en érythroblastes suivant que l'on observe les artérioles où ils sont nombreux) ou des veinules (où ils sont rares). Pas d'hématopoïèse locale.

d) Rein : Congestion vasculaire avec nombreux érythroblastes circulants. Fibro-œdème dissociant les parois vasculaires, mais glomérules « ratatinés ». Hyperplasie mésenchymateuse avec phagocytoses localisées de pigments, mais aussi présence de pigments dans les tubes droits.

e) Surrénale : autolysée ; congestion vasculaire avec nombreux érythroblastes probables dans les vaisseaux et les capillaires.

f) Thymus : Scléro-œdème interstitiel dissociant les lobules thymiques ; autolyse ; hyperplasie du reticulum, les thymocytes étant assez éparpillés. Erythroblastes circulants.

g) Thyroïde : de type fœtal avec nombreux îlots de Wolfler. Erythroblastes circulants. Congestion périphérique sous-capsulaire.

2 jumeau (Dominique) coupes n° 1105

a) Foie : sensiblement le même aspect que 1104, quant à l'érythropoïèse, mais congestion moindre. Dépôts pigmentaires moins nombreux et abondants. Espaces portes plus volumineux, moins collabés.

b) Rate : lésions de même nature que 1104, mais d'intensité moindre, en ce qui concerne l'hématolyse et la biligénèse.

c) Poumon : respiratoire avec zones anectasiques. Obstruction broncho-alvéolaire incomplète avec meconium, pigments et éléments Malpighiens dans les lumières. Angéio-alvéolite très discrètes hémorragies intra-alvéolaires. Pas de membrane hyaline. Dans les vaisseaux des pédicules, qui sont très congestifs, érythroblastes circulants, hématies dégénératives et phagocytose pariétale de pigments. Présence à côté d'un pédicule bronchique d'un nodule lymphatique richement vascularisé, à reticulum épais dans les mailles duquel se retrouvent de nombreux polynucléaires, des lymphocytes, des mono-nucléaires. Les lumières vasculaires de ce nodule sont encombrées d'hématies, de mégaloctes, de mégaloctes et d'érythroblastes : foyer hématopoïétique.

d) Rein : Aspect identique à 1104.

e) Surrénale : autolyse encore plus accentuée que 1104. Congestion massive des mailles réticulaires, mais les cytoplasmes spongiocytaires sont déshabités, les noyaux altérés. Erythroblastes dans la lumière des capillaires au contact d'une veinule.

f) Thymus : Même aspect que 1104.

g) Thyroïde : de type fœtal mais plus différencié que 1104.

1^{er} jumeau (Patrick) coupes 1106.

a) Foie : Mêmes aspects lésionnels que 1104 et 1105, mais moindres notamment en ce qui concerne la congestion. Hématopoïèse locale beaucoup plus discrète.

b) Rate : Même aspect, mais « pigmentogénèse » et phagocytose beaucoup plus discrètes que 1104 et 1105. Les hémorragies sont moins évidentes surtout que dans 1104.

c) Poumon : moins respiratoire. Même type d'obstruction broncho-alvéolaire. Congestion et érythrolyse dans les lumières vasculaires.

e) Surrénale : congestion et hémorragie au niveau des zones fasciculée et réticulée. Libération de pigments, phagocytose et peut-être bilingue locale. Autolyse centrifuge.

f) Thymus : identique à 1104 et 1105.

g) Thyroïde : même aspect. Peu d'érythroblastes dans les vaisseaux. Congestion et sclérose interstitielles plutôt plus poussées que précédemment. Alternance d'aspects fœtaux et différenciés. Très peu de colloïde.

Placenta : Aspect adulte avec congestion vasculaire intense dans les gros troncs villosités ; les parois de ces vaisseaux sont minces, avec lésions de mésartérite et rupture des fibres élastiques. Très nombreux érythroblastes dans leurs lumières. Thrombose débutante intra-vasculaire.

Zones d'infarctus placentaires et d'hémorragies.

Alternance de plages où les fines villosités présentent un aspect œdématisé et déshabité pseudo-molaire et des plages où une congestion capillaire considérable peut aller jusqu'à l'hémorragie intra-villositaire.

Erythroblastes dans les lacs sanguins maternels.

Douze prélèvements ayant été effectués dans des points différents, on reste frappé par l'abondance des villosités d'arrimage à stroma scléreux sur tout le bord du placenta maternel.

Un dernier fait à signaler est l'exagération manifeste des différences dans les potentialités fonctionnelles de ce placenta : la zone sous-choriale, proche du sac amniotique est dépourvue de villosités, les lacs sanguins maternels y sont très vastes ; au contraire, la portion placentaire proche de la séroline est très riche en éléments fonctionnels et c'est dans cette région que sont situés les éléments décrits ci-dessus.

OBSERVATION 14.

M^{me} T..., née V..., 28 ans.

Obs. Maternité 1953, n° 468.

IV geste envoyée au service de la Patho. de la grossesse le 2 mars 52 par le D^r Cornu.

A H et A C : R. A. S.

A P : R.A.A. à 17 ans sans complications cardiaques. Appendicéctomie à 19 ans.

1^{re} grossesse : 1947. acct spontané à terme : garçon 3.300 grammes, B. S. Rh —.

2^o grossesse : 1948, acct spontané à terme : garçon 2.900 grammes. ictère physiologique. Rh +.

3^e grossesse : 1950, acct spontané à terme : fille 2.900 gr. ayant présenté un ictère apparu au bout de 24 heures. A 20 jours, l'ictère persistait accompagné de pâleur : G. R. 2 millions. Hepato et splénomégalie.

Groupage Rh +. Hospitalisation à Debrousse (Service D^r Bernheim). Perfusion dans une veine du M. S. (300 gr.). Guérison.

Les examens alors pratiqués (29-9-50) montrent que :

M^{me} T... O IV rh — immunisation anti-Rh. Milieu phys. : 1/1.

Milieu albx. : 1/128.

M. T... O IV Rh + (hétérozygote puisque l'ainé des enfants, est Rh —).

4^e grossesse : D. R. 21 juin 1952. A. P. 31 mars 1953.

Le 24-12-52 (à 6 mois de grossesse) :

Recherche d'agglutinines anti-Rh : positive (slide-test en milieu albumineux bovin).

Titrage : milieu physiologique : 1/16.

milieu albumineux : 1/32.

2-2-52 (à 7 mois de grossesse) :

Titrage des anti-Rh. : milieu phys. 1/4.

milieu albx. 1/64.

2-3-52 : Entre à la Patho. de la grossesse enceinte de 8 mois.

Examen obstétrical : H U = 28 O I G amorcée BC +

T V : bassin normal S I ++ P I ++

Radio fœtale : squelette bien développé et bien ossifié.

Frottis vaginal : équilibre endocrinien normal.

Prégnandioli : 120/84, le 6-3, 86/80.

Examens généraux : négatifs. T. A. 14/8, Alb. 0.

Examen du sang : dosage anti-Rh : milieu phys. 1/8.
milieu albx. 1/128.

En conclusion : L'augmentation régulière des agglutinines au cours de la grossesse, surtout sous forme d'anticorps incomplets signe l'iso-immunisation Rh active. L'enfant à naître sera vraisemblablement Rh +.

Etant donné : 1° les accidents présentés à la naissance de l'enfant précédent ;

2° qu'actuellement le fœtus est bien développé cliniquement et radiologiquement, on décide l'A.P.P.

6-3-53 : à 12 heures, mise en place d'une bougie de Krause ; début de douleurs à 19 heures.

7-3-53 : à 6 heures. Acct spontané en O. P. d'une fille de 2.700 gr., de bonne vitalité. Placenta, 550 gr.

Examen de l'enfant à la naissance :

1° Clinique : négatif, foie et rate non perçus.

2° Sanguin : groupage : O IV Rh +.

G. R. 4.160.000.

Formule : P N : 39	Lympho. 7
E : 1	Prolympho 26
B : 2	Mono 36
Métamyelo : 2	Erythroblastes : 24 %.
	2 hématies nucléées.

Sérum du sang du cordon : ictérique.

Test de Coombs direct : positif.

Rapidement, un reflet orangé apparaît sur la face de l'enfant.

Dans ces conditions : E. S. T. de sang O IV rh — frais.

Soustraction de 350 cc.

Injection de . . . 350 cc.

Pas d'incident du côté de l'enfant.

Le 9-3-53 : l'enfant a bon aspect, présente un ictère discret.

Foie et rate moyennement hypertrophiés.

G. R. 5.090.000. Erythroblastes : 15 %.

H. V. D. B. direct O, indirect 9.

10-3-53 : G. R. 5.250.000. Erythroblastes : 2 %.

Formule : métamyelo . . . 1

P. N. 65

E. 11

L. 9

G. L. 3

M. 12

11-3-53 : G. R. 5.250.000. Pas d'érythroblastes.

Rate encore perceptible, foie un peu gros.

16-3-53 : G. R. 4.280.000. Disparition de l'ictère depuis 2 jours.

18-3-53 : Très bel enfant, rate non perceptible. Pas d'ictère, bonne courbe de poids.

Suites maternelles simples.

Recherche d'anticorps anti-Rh dans le lait.

Slide-test : positif.

Titrage : milieu phys. 1/4.

milieu albx. 1/8.

Le 18 mars, mère et enfant quittent le service. L'enfant pèse 2.850 gr., est nourri à l'allaitement artificiel.

Suites éloignées : Enfants revus en avril 1954.

Mireille, née en 1953 : enfant fluette, retard de la marche. Développement normal. Hypotrophie staturo-pondérale, peut-être en relation avec troubles digestifs d'origine hépatique. Visage souriant, regard vif. Bonne connaissance, dit quelques mots. Borel-Maisonny : 1 an. Examen neurologique et viscéral : négatif.

Dominique, née en 1950 : âge mental, 4 ans (minimum). Belle enfant bien développée. Développement normal.

Aucun trouble moteur. Examen neurologique normal.

Parle très correctement pour son âge.

OBSERVATION 15.

M^{me} L..., née *B...*, 32 ans.

Obs. Patho. Reg. XV, p. 196.

Maternité 1953, n° 787.

III geste suivie pendant sa grossesse par le D^r Charvet.

A H et A C : R.A.S.

A. P. N'a jamais subi de transfusion sanguine, ni hémothérapie.

Collibacillose.

1^{re} grossesse : 1947. Fille, mort du fœtus in utero, 10 jours avant terme, de cause indéterminée (n'avait jamais senti bouger son enfant au cours de la grossesse).

2^e grossesse : 1950. A subi pendant la grossesse un traitement à la vitamine E et à la progestérone, et 2 séries de 12 injections de Bismuth.

Acct spontané à terme, le 6 sept. 1950. Garçon vivant de 3.000 gr., Examen du sang montre antagonisme Rhésus sans iso immunisation, de groupe O IV rh —. Pas d'ictère à la naissance. Allaitement maternel. Bonne santé actuelle.

3^e grossesse : D. R. 4 août 1952. A. P. 14 mai 1953.

Groupage maternel : O IV rh +

— paternel : O IV Rh +

2-2-53 (au 6^e mois) :

Recherche d'anticorps anti-Rh. Test de Coombs indirect : positif.

Slide-test et tubé test négatifs à tous les taux.

18-3-53 : Slide-test : positif.

Titrage des anticorps anti-Rh : milieu phys. 1.

milieu albx. 1/8.

8-4-53 : milieu phys. 0.
milieu albx. 1/32.

On conclut à une légère élévation de l'iso immunisation et : que l'enfant à naître sera vraisemblablement Rh +.

21-4-53 : La malade entre au service de la Pathologie de la grossesse.

Examen obstétrical : H U = 31 ; O I D amorcée B C +.
Bassin normal. P I positif. Bon S I.
Alb. O T. A. 11,5/7 B W = 0.

Radio fœtale : fœtus en sommet normalement ossifié.

Cliniquement et radiologiquement, on peut estimer le fœtus à 2.500 gr. environ. Prénandiol : 108/75.

Examen sanguin : Titrage des anticorps anti-Rh :

Milieu physiologique : douteux à 1.
— albumineux : positif à 1/128.

Conclusion : iso-immunisation Anti-Rh certaine, avec présence d'anticorps anti-Rh, sous forme incomplète, dont le taux a régulièrement monté au cours de la grossesse.

On provoquera l'accouchement 3 semaines avant terme.

23-4-53 : à 12 heures, introduction d'une bougie de Krause. Apparition immédiate de contractions utérines douloureuses. Rupture artificielle des membranes à 13 h. 30 (7 cm.).

Expulsion à 18 h. 15 d'une fille vivante de 2.960 gr. Placenta : 560 gr.

Examen du nouveau-né à la naissance :

Clinique : bonne vitalité, foie et rate non perçus.
pas d'anomalies.

Hématologique : Groupage : O IV Rh +.

Test de Coombs direct : très positif.

Sérum ictérique.

G. R. 3.960.000.

Formule : Erythroblastes : 42 %.

Hb : 67 %.

H V D B : bilirubine directe : négative ;
indirecte : 16 unités.

Une exsanguino-transfusion est réalisée 1 heure après la naissance. Soustraction de 460 cc. Injection de 500 cc.

Apparition de l'ictère au cours de l'E.S.T.

24-4-53 : enfant franchement ictérique, geignant plaintivement. Température : 38° 5. Pas de raideur. On sent très nettement la rate hypertrophiée.

G. R. : 3.870.000. Erythroblastes : 32 %.

Temps coagulation : 4'.

25-4-53 : la température est tombée, l'enfant a meilleur aspect, rate nettement perçue, foie débordant de 4 cm. Pas de signes nerveux. G.R. : 3.260.000 ; pas d'érythroblastes.

30-4-53 : G. R. : 3.210.000 ; Erythroblastes : 0.

6-5-53 : G. R. : 3.180.000 ; Erythroblastes : 0.

7-5-53 : l'enfant va bien, la rate n'est plus perçue. Pas de troubles nerveux. Il existe une certaine hypoglobulie.

Au départ, l'enfant pèse 3.300 gr. Allaité artificiellement. Courbe pondérale très satisfaisante. A reçu de la thrombase per os les premiers jours et de la vitamine B 12 à partir du quatrième jour. N'a plus d'ictère.

Suites maternelles simples.

Recherche d'agglutinines anti-Rh. dans le lait.

Slide-test (milieu albx) : négatif.

Tube-test (milieu salin) : légèrement positif à 1/1.

Donc présence de très faibles anticorps anti-Rh. complets. On a préféré cependant, contre-indiquer l'allaitement maternel.

Sort le 7-5-53.

Suites éloignées : Revue le 27-4-54.

Depuis la sortie, l'enfant a été traité par deux séries de vitamines B 12 ; une numération faite à 2 mois 1/2 montre une hypoglobulie (centre de transfusion).

A tenu sa tête à 4 mois environ. S'est assise à 10 mois.

Première dent à 7 mois 1/2. Pèse 9.630 gr.

Développement psycho-moteur normal (Test de Izar).

Rate non perçue. Foie normal.

OBSERVATION N° 16.

Enfant C...

Obs. Maternité 1953, n° 1.939.

Il s'agit d'un enfant âgé de 12 heures, venant de Valence, dans les conditions suivantes :

La mère a un premier enfant normal né d'un premier mariage.

Deuxième mariage : enfant mort-né 8 jours avant terme.

2 avortements, dont 1 à 6 mois à peine.

5^e grossesse : Suivie par le D^r T..., de Valence.

D. R. début février 1953. A. P. milieu novembre 1953.

Des examens de sang sont pratiqués : le 17-6-53 (4^e mois).

M^{me} C... Groupe O IV rh —

M. C... Groupe A 1 Rh +

Présence d'anticorps anti-Rh. complets au taux de 1/2

Anticorps anti-A. normal

Test de Coombs indirect : positif

Le 3-10-53 : soit à 7 mois et 3 semaines de grossesse, le D^r T... pose une indication de *Césarienne*, car, nous écrit-il, « la gestante a tenu à accoucher à Valence, l'état du col et du segment inférieur ne permettait pas logiquement d'espérer qu'un accouchement provoqué aboutisse sans incident à la naissance de l'enfant ».

Celle-ci est réalisée à 8 h. 30 le 3-8-53, par le Dr K...

Extraction d'une fille de 2.360 gr., vivante. Le poids du placenta ne nous a pas été communiqué.

Quelques heures après la naissance, apparition d'un ictère.

Examen sanguin du nouveau-né : Groupage O IV Rh +

G. R. 2.312.000.

Hb. 65 %.

V. G. 1,40.

L'enfant est alors adressé dans le service où il arrive à 18 h. 30.

Examen à l'entrée :

Ictère important jaune orangé.

Gros foie débordant de 6 cm. le rebord costal.

Très grosse rate débordant de 5 cm. le rebord costal.

G. R. : 2.140.000.

Formule : Erythroblastes : 146 %	Erythro ortho	56
	— poly-chron.	6
	baso	2
	Hématies nucléées	82
	Métamyelo	2

P. N. 54

E. 1

L. 18

M. 24

Le sérum est ictérique. Test de Coombs positif.

A 19 heures : E.S.T. sans incident. Injection de 0,5 mmg. de Largactil intra-funiculaire. Soustraction : 492 cc.

Injection : 482 cc.

Le 4-10-53 : G. R. : 1.810.000.

Erythroblastes : 57 %.

P. N : 68

L. 22

Métamyelo : 4

Mono 6

Le foie est moins gros qu'hier. La rate n'a pas diminué, l'enfant a assez bon aspect.

Le 5-10-53 : G. R. 2.100.000.

ortho 9

P. N. : 75

Erythro baso : 2

E. : 7

Hématies nucléées : 1

L. : 14

M. M. : 4

Transfusion de 65 cc. de globules O IV Rh — sans incident, par dénudation de la saphène au pied.

6-10-53 : G. R. 3.260.000. Erythroblastes : 1 %.

L'enfant est extrêmement jaune, mais s'alimente (lait de nourrice).

7-10-53 : G. R. 2.410.000. Pas d'érythroblastes.

8-10-53 : G. R. 2.230.000. Erythroblastes : 1 %.

Transfusion de 55 cc. de globules O IV Rh — dans la veine épicro-nienne.

Du 9-10-53 au 13-10-53, la numération se maintient autour de : 4 millions, les érythroblastes ont disparu.

Le 13-10-53 : il perd 20 gr. Température à 38° 5, mais bon aspect. Antibiotiques.

Le 16-10-53 : Il reprend du poids, mais dans les jours suivants, l'enfant se déglobulise progressivement et la rate augmente encore de volume.

Le 6-11-53 : G. R. 2.350.000. Perfusion de 25 cc. de globules O IV Rh — dans la saphène gauche. Thrombose du cathéter et de la veine après 25 cc.

Le 7-10-53 : G. R. 3.420.000.

Le 12-11-53 : Incision d'un abcès de la cuisse gauche.

Du 12 au 21 : l'anémie se maintient entre 2 et 3 millions.

Départ le 21 novembre, pesant 3.180 gr. (allaitement artificiel). Etat satisfaisant.

Suites éloignées (avril 1954) :

A tenu sa tête à 2 mois, s'est assise à 6 mois.

Rhino-pharyngite en janvier 54. Broncho-pneumonie en février 54.

Taille actuelle : 0 m. 67 ; poids : 6.350 gr.

Les parents ont joint une photographie de leur fille qui montre un bel enfant.

Le médecin traitant (Dr T..., de Valence), nous écrit que le développement psycho-moteur de cette enfant est normal.

OBSERVATION N° 17.

Mme K..., née M..., 26 ans.

Obs. Rég. Patho XVI, p. 1. Obs. Maternité 1953, n° 2.049.

III geste suivie pendant sa grossesse par le Professeur Pigeaud.

A H et A C : R. A. S.

A P : B. s. N'a jamais subi de transfusion sanguine.

1^{re} grossesse : 1950. Acct spontané à terme. Fille, 3.000 gr., actuellement en bonne santé.

2^e grossesse : 1952. Acct spontané à terme, à domicile, garçon, 4.000 gr. Apparition en 36 heures d'un ictère grave.

L'enfant est transporté à Mâcon. Malgré les transfusions, l'enfant meurt 24 heures après le début des accidents.

3^e grossesse : D. R. 8 février 1953. A. P. 18 novembre 1953.

La gestante consulte le Professeur Pigeaud au 5^e mois, qui demande les examens suivants :

Groupage sanguins : M^{me} K. : B rh —

M. K. : A₁ Rh + (homozygote).

Revue au 7^e mois, des recherches d'agglutinines anti-Rh sont pratiquées :

30-9-53 : Slide-test : Positif (++) .

Titrage des anti-Rh : milieu salin, 1/8.

milieu albumineux, 1/128.

En conclusion : iso-immunisation anti-Rh de taux élevé.

12-10-53 : à 8 mois de grossesse, la gestante entre au service de la pathologie de la grossesse :

1°) *Examen obstétrical* : H U = 30. O I G amorcée BC +.
Bassin normal SI ++ PI ++
Prégnandiol : 72/48.
Radio fœtale : présentation céphalique ;
squelette bien développé.

2°) *Examens généraux* : négatif. Alb = O., T. A. 12/6,5.

3°) *Examens du sang* : titrage des anticorps anti-Rh :

En milieu physiologique : 1.

En milieu albumineux : 1/512.

Donc, le taux des anti-Rh s'est élevé par rapport au précédent examen : le père étant homozygote, on doit, en principe, prévoir la naissance d'un enfant Rh +, aussi décide-t-on de provoquer l'accouchement un mois avant terme.

15-10-53 : à 12 h., mise en place d'une bougie de Krause.

16-10-53 : à 12 h., début effectif du travail.

à 20 h. 10, expulsion en O. P. d'un garçon de 2.600 gr.
de bonne vitalité. Placenta : 450 gr.

Examen du nouveau-né : ictère léger, apparaissant au cours du premier quart d'heure.

Foie et rate non perçus.

Pas d'œdèmes.

Examen sanguin : Groupage : O IV Rh +

Test de Coombs direct : +++

Biliburine directe : négative

Indirect : 19 unités = 7,6 mmg. %

G. R. 3.350.000

Formule : P. N. 30 Erythro polychromoto 17 %

E. 2 — ortho 7 %

L. 8

G. L. 9 24 %

M. 43

Une demi-heure après la naissance : exsanguine transfusion de sang O IV Rh — Soustraction : 490 gr.

Injection : 500 gr.

Au moment de la fermeture du cordon à l'aiguille, mort subite de l'enfant. Réanimation de 20' inefficace.

Autopsie : Cœur : légère suffusion hémorragique au niveau de la crosse aortique.

Foie : aspect normal. Rate : R.A.S. (poids 11 gr.).

Cerveau : R.A.S. Pas d'hémorragie méningée.

Surrénale droite : présente une nette hémorragie (2-3 cc.) au niveau de sa partie centrale.

Surrénale gauche : légère hémorragie (1/2 cc.) intra-glandulaire. Il existe, entre autre, de petites néo-formations parsemant la surface de

la surrénale au nombre de quatre et adhérent à la glande. Ce sont probablement des kystes surréniaux de la grosseur d'une tête d'épingle.

Conclusion : mort subite en fin d'E. S. T. chez un enfant atteint de maladie hémolytique et présentant à la vérification des hémorragies surrénaliennes et des kystes des surrénales.

Examen histologique : (Fournie-Gabriel).

Surrénale : Congestion et hémorragie autour des vaisseaux afférents, et importante dilacération hémorragique dans la réticulée, où les spongiocytes nageant dans le sang sont en voie de dégénérescence. L'hémorragie se retrouve autour de la capsule.

Rate : Tendance à l'effacement de certains corpuscules de Malpighi dans des zones où la pulpe rouge est congestive avec ruptures des mailles du réticulum et suffusions hémorragiques. Nombreux macrophages différenciés ayant phagocyté le pigment « M » ou même les hématies presque entières. Dans ces îlots hémorragiques, présence très probable d'érythroblastes, quoique ces derniers soient parfois très difficiles à différencier des éléments de la série lymphocytaire.

Thymus : œdème interstitiel centro-lombaire. Pas d'érythroblastes identifiables.

OBSERVATION 18

Enfant P..., 1 jour.

Obs. Maternité 630 bis 1954.

Enfant née à Valence le 26-3-54, à 10 heures. Huit heures après la naissance, apparition d'un ictère foncé pour lequel l'enfant est amené dans le service le 27-3-54, à 3 heures du matin.

A. H. père en bonne santé.

mère a subi une transfusion de 500 cc de sang en 1950 à Marrakech à la suite d'un accident grave (fracture des diaphyses fémorale et humérale).

A. C. 1 frère né en 1946. R. A. S.

1 sœur née en 1947. R. A. S.

1 sœur née en 1947. R. A. S.

1 frère né en 1952. Ictère léger dans les premiers jours.

Le 26-3-54 : à Valence, accouchement spontané à terme très rapide. Expulsion en quelques secondes. Le liquide amniotique était foncé (teinté probablement par des pigments biliaires). Huit heures après la naissance : apparition d'un ictère foncé. Des examens sont alors pratiqués à Valence.

Enfant P... A Rh + G. R. 2.776.000

Hb. 80 %

Formule : 70.000 érythrocytes ou érythroblastes
mm³.

Madame P... Groupage : A₂ rh —

Monsieur P... Groupage A₂ Rh +

La diagnostic d'ictère grave avec érythroblastose et anémie par antagonisme Rhésus est alors porté, l'enfant est amené à la Maternité où il arrive le 27-3-54 à 3 heures du matin.

Examen de l'enfant : clinique : Ictère grave
très grosse rate
sérologique : Coombs direct : douteux.

Les autres examens ne sont pas répétés et une E. S. T. immédiate est pratiquée.

Soustraction 424 cc de sang

Injection 438 cc de sang A Rh —

E. S. T. bien supportée sans incident.

Le 27-3-54 : à 10 heures, l'enfant a bon aspect.

G. R. 3.410.000 T. C. 5' 15"

Erythroblastes : 100 % Hb = 70 %

VG = 1

Bilirubine directe : 11

Bilirubine indirecte : 5,5

— — —
Totale : 16,5

On est surpris du test de Coombs douteux et du taux de bilirubine traduisant une hépatite.

Le 28-3-54 : G. R. 3.010.000 G. B. 25.000

Erythroblastes : 30 %

Bilirubine directe : 10,5

Totale : 18,5

Le 29-3-54 : G. A. 3.650.000

Erythroblastes : 11 %

Bilirubine directe : 4 mmg.

— totale : 9,2

T. C. 4'

Hb : 78

VG : 1,1

Le 30-3-54 : G. R. 4.210.000. Erythroblastes : 6 %

A partir du troisième jour apparition d'œdème sus-pubien, alors qu'il n'existait jusque là qu'un léger œdème dorsal des mains, et de la face interne des cuisses.

Au quatrième jour : ces œdèmes atteignent leur maximum tandis que la diurèse diminue.

Le 31-3-54 : G. R. 4.600.000. Erythroblastes : 7 %

A partir du septième jour : diminution des œdèmes (d'où perte de poids) et augmentation de la diurèse. Rate encore perceptible.

Le 2-4-54 : G. R. 4.870.000. Erythroblastes : 0

Le 5-4-54 : G. R. 4.510.000.

Bilirubine totale : 5 mmgr.

Le 7-4-54 : L'enfant a très bon aspect et est vigoureux. La rate a presque complètement disparu.

L'ictère est resté foncé 8 jours environ puis, progressivement a diminué.

Le 9-4-54 : G. R. 4.380.000

Erythroblastes : 0

Le 11-4-54 : Départ. Courbe de poids satisfaisante (3340 gr.)

Allaitement au lait artificiel.

L'ictère a pratiquement disparu.

OBSERVATION 61 (1)

M^{me} R..., née J..., 33 ans

Obs. Maternité 1954, 1042.

Suivie à la consultation du service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P.

1^{re} grossesse : 1940. Acct. spontané à terme. Garçon 3.350 gr. b. s.

2^e grossesse : 1943. Acct. spontané à terme. Fille 2.800 gr. Décédée à 4 jours (ictère).

3^e grossesse : 1944. Acct. spontané à terme. Fille 3.250 gr. Décédée à 11 jours (ictère).

4^e grossesse : 1947. Acct. spontané à terme. Garçon 3.900 gr. b. s. (traitée au Muthanol pendant la grossesse).

5^e grossesse : 1950. Acct. spontané à terme. Garçon. Décédé 1 heure après la naissance.

6^e grossesse : 1952. Avortement spontané de 2 mois. Suites simples.

7^e grossesse : D. R. 19 août 1953. A. P. 29 mai 1954.

Consulte dans le service le 21-4-54 enceinte de 8 mois. Les antécédents font immédiatement penser à une iso-immunisation Rhésus avec père hétérozygote, le 4^e enfant ayant échappé à la maladie hémolytique.

Groupage sanguin : mère A₁ Rh —

Taux anticorps anti-Rh dans le sang maternel :

milieu phys. 1/2

— albx. 1/2

Groupage sanguin : mari A₂ Rh +

Phénotype : c/c DE.

Probabilité pour l'hétérozygotisme D/d à 78 %.

B W K. M. : négatifs chez la mère et le père.

11 mai 54 : recherche d'anticorps : anti Rh milieu salin : 1/4

— albx. : 1/4

17 mai 54 : Examen obstétrical : H U = 30. Présentation du siège BC + On fait une version par manœuvres externes.

— Radio fœtale : fœtus bien développé en présentation céphalique.

— Préglandiol : 64/52.

— Alb. 0. T. A. 13/8.

(1) Les trois observations, 61, 62, 63, sont très récentes. Ceci explique qu'elles soient placées ici sous un numéro anormal.

Bien que l'augmentation du taux des agglutinines soit faible, ce qui serait en faveur d'un enfant Rh - (le mari étant hétérozygote) on juge prudent de faire accoucher la malade une quinzaine de jours avant terme.

18 mai 54 : Mise en place d'une bougie de Krause à 11 h. 30.

19 mai 54 : A 18 h. 35, Acct. spontané en O. P. d'une fille de 2.750 gr. de bonne vitalité, Placenta 440 gr.

Examen à la naissance : pas d'ictère, foie et rate non perçus.

Groupage : A Rh +

Test de Coombs direct : positif.

Sérum ictérique.

G. R. 4.460.000, Erythroblastes : 3 %.

Biliburine : 4 mmg. % (indirecte).

E. S. T. immédiate : voie ombilicale. Sang A Rh négatif réchauffé et ramené à l'hématocrite normal.

Injection : 420 cc. sang + 4 cc. de calcium.

Soustraction : 416 cc.

Pas d'incident.

Le 20-4-54 : 16 heures après la naissance : Bilirubine indirecte : 12 mmg. %.

Le 21-5-54 : Bilirubine indirecte : 16 mmg. L'enfant est légèrement plus ictérique, que 12 heures après la naissance.

Le 22-5-54 : G. R. 4.440.000, Erythroblastes : 0.

Bilirubine : 17,5 mmg. Ictère net mais peu foncé.

Le 24-5-54 : L'enfant va bien. L'ictère s'éclaircit.

Bilirubine : 5 mmg.

G. R. 4.800.000, Erythroblastes : 0.

Le 26-5-54 : G. R. 4.350.000, Erythroblastes : 0.

L'ictère a disparu.

Le 29-5-54 : Départ en excellent état. Poids : 2.950 gr.

Allaitement artificiel.

Suites maternelles : simples.

Dosage agglutinines anti-Rh dans le lait : pas d'agglutinines.

Dosage agglutinines dans le sang : (au départ)

Milieu physiologique : 1/4.

Milieu albumineux : 1/8.

OBSERVATION N° 62

M^{me} F..., 27 ans

Obs. Patho grossesse Reg. XVI p. 173.

Mat. 1954, n° 1060.

Envoyée d'Albertville par son médecin traitant le 4-5-54.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse 1952. A 6 mois 1/2 albuminurie importante.

T. A. 14/7,5. Acct prématuré spontané à 7 mois d'un garçon de

1.200 gr. Apparition d'un ictère au bout de 4 jours. Mort le 5^e jour. Les examens de sang pratiqués décèlent alors une incompatibilité Rhésus du couple géniteur. Agglutinines non recherchées.

2^e grossesse. D. R. 28 août 1953. A. P. 8 juin 1954.

Etant donnés les antécédents, des examens sanguins sont pratiqués à Albertville.

Groupage mère : A Rh —. Père : O Rh +

22-12-53 : Présence d'agglutinines sériques irrégulières anti-Rh au taux de 1/50.

13-3-54 : Présence d'agglutinines sériques irrégulières anti-Rh au taux de 1/100.

7-4-54 : Présence d'agglutinines sériques irrégulières anti-Rh au taux de 1/25.

Entre dans le service le 4 mai 1954.

Examen obstétrical : H. U. = 28. Présentation céphalique mobile B C $\frac{1}{2}$. Radio fœtale : fœtus petit. Préglandiol : 60/52.

Examens généraux : R. A. S.

Examen sanguin : recherche anti-Rh : Slide-test : +++

titrage : milieu salin : 1

milieu albx. : 1/2

Examen du sang du mari : O Rh $\frac{1}{2}$ Probabilité pour l'hétérozygotisme : D/d = 0,92.

17-5-54 : Titrage des anti-Rh : milieu salin : 1

milieu albx. : 1/16

20-5-54 : Etant donné la courbe du taux des anti-Rh, on suppose que l'enfant à naître est Rh + et l'on décide un A. P. P.

21-5-54 ; à 9 h. 30 mise en place d'une bougie de Krause.

A 19 h. 45 acct. spontané en O. P. d'un garçon de 2.440 gr. né étonné. On retire quelques mucosités. L'enfant va rapidement bien. Placenta : 700 gr.

Examen de l'enfant à la naissance : — clinique : — grosse rate.
— ascite ?

Examen sanguin : O Rh positif.

Test de Coombs direct : +

Sérum ictérique

G. R. 3.890.000. Erythroblastes : 68 %

Exsanguino-transfusion 3 h. après la naissance. Voie ombilicale.

Sang O Rh — à 37° ramené à l'hématocrite normal.

Soustraction : 385 cc.

Injection : 384 cc. + 3 cc. de calcium.

2-5-54 : Ictère léger (14 h. après la naissance). Très grosse rate.

24-5-54 : L'enfant a bon aspect, paraît vigoureux, la rate est encore nettement perceptible. L'ictère est très foncé.

G. R. 3.900.000. Erythroblastes : 12 %

Bilirubine indirecte : 22,5 mmgr. %

Devant le taux élevé de bilirubine on répète l'E. S. T. Sang O Rh — (réchauffé, hématocrite normal) — voie ombilicale perméable.

Soustraction : 470 cc.

Injection : 407 cc. + 4 cc. de calcium. Pas d'incident.

22-5-54 : l'enfant a bon aspect, est vigoureux.

G. R. 4.250.00. Erythroblastés : 0.

Bilirubine : 16 mmg. %

26-5-54 : G. R. 4.300.000. Erythroblastés : 4 %

L'ictère a disparu.

2-6-54 : Bon aspect. Prend du poids. Allaitement artificiel.

La rate n'est plus perçue. Poids : 2.450 gr.

Suites maternelles : pas d'agglutinines dans le lait :

Suites simples.

Mère et enfant sortent le 3 juin 1954.

Examen histologique du placenta : (D^r Fournie-Gabriel).

— Peu de troncs villex par rapport aux arborescences des plus fines villosités. Les troncs villex existant sont congestifs, avec des lumières vasculaires encombrées d'érythroblastés, de mégaloblastés et mégaloctes dont le volume tranche nettement par rapport à celui des hématies maternelles. Fines villosités extrêmement nombreuses, congestives elles aussi avec les capillaires au contact du trophoblaste. Le stroma de ces villosités n'est que peu œdématisé et l'augmentation de leur volume paraît plutôt le fait de l'hyperplasie vasculaire et de la congestion (dans des villosités de 100 μ de diamètre on numère jusqu'à 18 et 20 capillaires).

Éléments plus ou moins jeunes de la lignée érythropoïétique dans ces fines villosités, mais en proportion moindre que dans les troncs villex.

— Par ailleurs, dans plusieurs gros vaisseaux fœtaux, petits caillots fibrino-hématiques incluant des érythroblastés. A côté de ces éléments existe parfois un décollement syncytio-traphoblastique net avec suffusion hémorragique, passage d'érythroblastés et d'hématies fœtales dans les lacs sanguins maternels. Une fois même, il existe une rupture totale de la paroi villositaire avec béance d'un capillaire dans les lacs sanguins maternels.

OBSERVATION N° 63

M^{me} B..., née P..., 25 ans

Obs. Patho, Grossesse Reg. XVI p. 1950.

Mat. 1954, n° 1096.

Malade envoyée de Chambéry par son médecin traitant pour antagonisme Rhésus.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse 1950. Acct. spontané à terme garçon 4 kg. b. s.

2^e grossesse 1952. Acct. spontané à terme fille 3.800 gr. Ictère 18 heures après la naissance. E. S. T. mort à la 50^e h.

3^e grossesse D. R. 26 août 1953. A. P. 6 juin 1954.

17-254 : à 5 mois 1/2 de grossesse.
Groupage maternel : O Rh négatif.
Groupage paternel : A1 Rh positif.
Probabilité pour l'homozygotisme D/D = 0,90.
Recherche d'anticorps Rh dans le sang maternel :
Slide-test : légèrement positif.
Titrage : milieu salin légèrement positifs.
 milieu albumineux
12-4-54 : Taux des anticorps inchangé.
7-5-54 : Titrage anti-Rh : milieu salin et albumineux : 1.
Entre dans le service le 24 mai 1954, 11 jours avant terme.
Examen obstétrical : H U = 28. Sommet amorcé B C + mais très
faible.
Radio fœtale : fœtus bien développé.
Dosage d'agglutinines anti-Rh : Slide-test : ++
 Titrage : milieu salin 1/4
 milieu albx. 1/8
Etant donné l'homozygotisme paternel :
On décide un A. P. P.
24-5-54 : 7 heures : mise en place d'une bougie de Krause.
25-5-54 : 22 heures accouchement spontané en O. P. Fille 2.240 gr.
bonne vitalité. Placenta : 600 gr.

Examen de l'enfant à la naissance :

— clinique : grosse rate.
— sanguin : groupage : O Rh +
 Coombs direct : positif.
 Sérum ictérique.
 G. R. 4.850.000. Erythroblastes : 20 %.
 Bilirubine indirecte (sang cordon) : 3.5 mmg. %.
L'ictère apparaît au bout de 2 heures environ.
26-5-54 : 4 heures après la naissance.
E. S. T. Sang O Rh — réchauffé et ramené à l'hématocrite normal.
Voie ombilicale : Saignée : 412 cc.
 Injection : 418 cc. + 4 cc. calcium.
— 12 heures après la naissance :
G. B. 4.220.000. Erythroblastes : 88 %.
Bilirubine : 6 mmg.
Rate non perceptible.
28-5-54 : L'ictère a nettement augmenté, l'enfant est assez vigoureux,
on ne sent pas la rate.
G. R. 3.030.000. Erythroblastes : 0.
Bilirubine : 21,5 mmg. %.
Devant ce taux élevé de bilirubine indirecte on refait une nouvelle
E. S. T. à 16 heures. On peut repasser par la veine omibilicale. Sang
O Rh — réchauffé et ramené à l'hématocrite normal. Saignée : 306 cc.
Injection : 311 cc. + 2 cc. de calcium.

29-5-54 : G. R. 3.900.000. Erythroblastes : 0.
Bilirubine : 4 mmg. %.
31-5-54 : G. R. 3.860.000. Erythroblastes : 0.
L'ictère a considérablement diminué.
2-6-54 : L'ictère a disparu.
5-6-54 : L'enfant va bien.
Bonne courbe de poids. Pèse 2.350 gr.
Allaitement artificiel.

Suites maternelles : simples.

Examen histologique du placenta : (D^r Fournie-Gabriel).

Aspect subnormal. Troncs villex fibro-scléreux généralement ceinturés de fibrine canalisée. Fines villosités extrêmement denses et touffues flottant dans des lacs maternels réduits. Fréquentes soudures intervillositaires par la fibrine canalisée.

Vascularisation villositaire abondante mais pas de congestion des capillaires, ceux-ci restant assez éloignés de la barrière syncytio-trophoblastique.

Erythroblastes circulant dans le sang fœtal mais en nombre réduit.

II. — Les observations d'ictère nucléaire

OBSERVATION N° 19.

M^{me} J..., née M..., 28 ans.

Obs. Reg. Patho. Grossesse XIV, p. 38.

Maternité, M^{re} 331, 1952.

Malade envoyée par le D^r Magnin, pour grossesse hétéro-spécifique.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. :

1^{re} grossesse (1948) : Accouchement spontané à terme à Genève. Fille vivante de 3.800 gr., actuellement B. S. La mère a subi une transfusion dans la semaine qui a suivi l'accouchement.

2^e grossesse (1949) : Accouchement spontané à terme à Genève : garçon vivant de 3.500 gr., qui a présenté un ictère précoce pour lequel a été pratiquée une transfusion immédiate. L'enfant est décédé à 9 mois d'infection intercurrente. Il ne semble pas qu'il ait présenté un ictère nucléaire.

3^e grossesse : D. R. : 25 mai 1951 ; A. P. : 5 mars 1952.

Entre le 8-2-52 à 8 mois de grossesse.

Examen obstétrical : H. U. = 29 ; présentation céphalique mobile.

B. C. + ; bassin normal.

Examen général : négatif.

Examen hématologique : M^{me} J..., O Rh —.

M. J..., O Rh + ; hétérozygotisme probable.

Recherche des agglutinines anti-Rh dans le sang maternel : néant.
13-2-52 : malgré l'absence d'agglutinines et l'hétérozygotisme probable du mari, en raison des antécédents, on décide de déclancher l'accouchement.

14-2-52 : l'enfant est en présentation de l'épaule. Version par manœuvres externes.

16-2-52 : H. U. = 30, présentation céphalique mobile, B. C. +.

A 9 h. 30, mise en place d'une bougie de Krause.

A 16 heures, début des douleurs.

Le 17-2-52 : expulsion à 6 h. 15, en O. P., d'un garçon de 3.600 gr.
Placenta : 830 gr.

L'enfant devient rapidement ictérique. Très gros foie, grosse rate, taches purpuriques. Examen sanguin : groupage = O Rh +.

Test de Coombs : positif. Numération : nombreux érythroblastes.

E. S. T. de 8 h. à 9 h. 30 : sang retiré 430 cc.

— sang injecté 470 cc.

18-2-52 : L'enfant est très jaune, mais vigoureux. G. R. : 3.680.000 ; érythroblastes 15 % ; prothrombine, 60 %.

20-2-52 : G. R. : 3.650.000.

Erythroblastes : 2 %.

L'enfant est raide, rejet de la tête en arrière, cris presque continus.

P. L. : L. C. R. non hypertendu, non sanglant, très jaune.

23-2-52 : G. R. : 3.650.000.

Erythroblaste : 0.

28-2-52 : Diminution très importante de l'ictère. Bonne courbe de poids. L'enfant continue à tenir sa tête en déflexion. Persistance de la splénomégalie.

5-3-52 : G. R. : 3.550.000.

La déflexion céphalique a disparu. Gros foie, grosse rate.

L'enfant pèse 3.560 gr. ; allaitement artificiel.

Départ.

Suites maternelles simples.

Recherche d'agglutinines anti-Rh :

Sang : en milieu phys. 0.

en milieu albx. 1/8.

Lait : en milieu phys. 1/2.

en milieu albx. 1/2.

4^e grossesse (observ. d'ictère grave familial n° 8).

D. R. : 4-8-1952 ; A. P. : 11-5-1953.

Entre à la Pathologie de la grossesse, le 15 avril 1953.

Examen obstétrical : H. U. = 29 ; présentation céphalique mobile.

B. C. + ; radio fœtale : squelette bien développé.

P. G. : 54,5

Recherche d'anticorps anti-Rh : Slide-test : positif.

Milieu phys. 1.

Milieu albx. 1/64.

En conclusion, malgré le caractère très probablement heterozygote du mari, et malgré l'absence d'examen récents au cours de la grossesse actuelle, la présence d'anticorps anti-Rh à 1/64 fait présager que l'enfant est Rh positif. Dans ces conditions, il n'y a pas lieu d'attendre davantage.

17-4-53 : Mise en place d'une bougie de Krause.

19-4-53 : A 12 heures, début de la dilatation. A 17 h. 35, expulsion d'une fille de 3.000 gr., vigoureuse, ne présentant pas d'hypertrophie du foie, ni de la rate : pas d'ictère. Placenta : 750 gr.

Groupage : O Rh positif ; sérum ictérique (bilirubine indirecte, 3,2 mmgr. %).

Test de Coombs : très positif.

G. R. : 3.830.000.

Erythroblastes : 0,5 %.

Etant donnés ces signes biologiques, en l'absence de signes cliniques, on fait une E. S. T. : soustraction de 450 cc., injection de 500 cc.

20-4-53 : G. R. : 5.330.000.

Erythroblastes : 0 %.

21-4-53 : Apparition d'un ictère foncé.

23-4-53 : G. R. : 4.300.000.

26-4-53 : L'ictère disparaît.

30-4-53 : G. R. : 3.920.000.

Départ de l'enfant en bon état, pesant 3.000 gr. Allaitement artificiel. Foie et rate non perçus ; pas de signes nerveux.

Suites maternelles : simples.

27-4-53 : Recherche d'agglutinines anti-Rh :

Lait : négative.

Sang : milieu phys. 1/1.

milieu albx. 1/512.

Suites éloignées :

Jean, née le 17-2-52 : Anémie persistante à moins de 4.000.000 de G. R. jusqu'en décembre 1952. En juin 1953, taux globulaire supérieur à 4.000.000 Examiné le 24-4-54 : retard à la marche, retard à la parole, hypoacousie, léger strabisme, pas de signes neurologiques. Léger retard intellectuel qu'il paraît rattraper rapidement en quelques semaines, pronostic très favorable.

Danielle, née le 19-4-53 : S'est toujours bien portée. Examen le 24-4-54 : très bon développement psycho-moteur.

OBSERVATION 20

M^{me} O..., née M..., 22 ans

Obs. Mat. 1953, n° 52.

Il geste n'ayant pas suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R.A.S.

A. P., 17 juillet 1950. Grossesse normale et acct. spontané. Garçon vivant, 3.750 gr. Ictère au deuxième jour.

2^e grossesse : D. R., 22 mars 1952. A. P., 2 janvier 1953. Acct. spontané à terme, le 9 janvier 1953, sans incident, d'un garçon de 3.900 gr. Placenta : 700 gr.

Entre la 36^e et la 48^e heures, le nouveau-né présente un ictère interprété comme un ictère idiopathique. Cependant, celui-ci se fonce progressivement et au 5^e jour, prend une teinte orangée, qui nous incite à examiner plus particulièrement cet enfant. Malgré l'ictère, l'enfant ne paraît pas cliniquement anémique. Rate non perceptible, foie nettement hypertrophié.

L'enfant prend du poids, est vigoureux, n'a pas de température. Urines et méconium normaux.

On pense qu'il s'agit plutôt d'un ictère idiopathique particulièrement intense, mais par mesure de sécurité, on fait pratiquer les examens de laboratoire susceptibles de révéler une maladie hémolytique.

Enfant : G. R., 4.780.000.

Formule : pas d'érythroblastes.

Groupage : A Rh positif.

Test de Coombs : très positif.

Mère : Groupage : A 1 Rh négatif.

Anticorps Rhésus : présence (Slide-test positif).

Titrage : milieu physiologique : 1/2.

milieu albumineux : 1/32.

Père : Groupage : O Rh positif.

Dans l'après-midi, apparition de signes nerveux, apathie, raideur en extension, l'enfant mis sur un plan résistant repose par les fesses et la nuque.

Il s'agit donc d'un ictère par antagonisme Rh, avec manifestations nerveuses évoquant l'ictère nucléaire, sans signes cliniques d'hémolyse (pas d'anémie, pas d'érythroblastes) ; il existe cependant un test de laboratoire signant la maladie hémolytique : test de Coombs très positif.

Bien que l'enfant soit âgé de 5 jours, une E.S.T. est décidée, avec du sang A Rh positif, dans le but de mobiliser les anti-corps d'origine maternelle, des centres nerveux. Celle-ci est réalisée à 15 h. 30 par la veine ombilicale encore perméable.

Injection : 700 cc. de sang.

Soustraction : 650 cc. de sang.

Elle est très bien supportée.

Dans les jours qui suivent, on donne à l'enfant : gardénal et pénicilline (en raison des manipulations effectuées au niveau du cordon ombilical).

L'évolution des signes a été la suivante :

2 jours après l'E.S.T. : G.R. 3.620.000, puis remontant progressivement à 4.550.000 au 11^e jour. Des érythroblastes ont été trouvés une seule fois au 8^e jour, au taux de 0,5 %.

L'ictère diminue progressivement et disparaît au 10^e jour.

Les signes nerveux regressent : diminution de la raideur. Cependant, au départ, le 15^e jour, l'enfant présente encore un certain degré de déflexion permanente de la tête.

Pèse : 4 kg. Allaitement mixte.

Electro-encephalogramme normal au 13^e jour.

Pas d'agglutinines dans le lait maternel.

15 jours après sa sortie du Service, l'enfant est hospitalisé dans le Service du Professeur Bernheim pour une broncho-pneumonie dont il guérit. Pas de signes nerveux.

Suites éloignées : revu le 29-4-1954.

Gros retard psycho-moteur.

Age psychique : moins de 1 an.

Développement staturo pondéral : normal.

Retard de la marche, de la parole, a tenu sa tête à 8 mois.

Examen somatique négatif, si ce n'est légère hypotonie.

OBSERVATION N° 21.

M^{me} P..., née M..., 25 ans.

Obs. Maternité 1953. N° 1.351.

II Geste ayant suivi les consultations du service.

A. H. et A. C. : R.A.S.

A. P. : 1^{re} grossesse : 1951. Acct. spontané à terme. Enfant vivant, 3.900 gr., b. s.

2^e grossesse : D. R. 18 octobre 1952. A. P. 28 juillet 1953.

Grossesse normale. La gestante signale qu'elle sentait peu bouger l'enfant depuis le 15 juin environ.

Le 12 juillet à 0 heure, entre en salle de travail. Rupture artificielle à 8 cm. : liquide méconial. Acct. spontané en O. P. d'un garçon de 3.600 gr., né étonné et infiltré de méconium. On aspire les mucosités encombrant les voies aériennes, on fait coramine et lobeline. L'enfant respire, mais on est étonné par sa pâleur. Placenta : 900 gr.

4 heures après la naissance, l'enfant devient ictérique.

On pratique alors des examens cliniques et hématologiques de cet enfant :

1°) *Examen clinique* : Enfant pâle et jaune à la fois (teint terreux). Respiration courte et rapide (50 : minute). Atonie musculaire. Léger œdème des téguments. Rate perçue dépassant de deux travers de doigts. Foie augmenté de volume.

2° *Examen hématologique* (sang du cordon) :

Groupage : A1 Rh positif. Formule : Erythroblastes : 76 %.

G. R. 1.750.000 P. N. 11 M : 1.

G. R. 135.000 E. 1 Mégaloblastes : 1

L. 8

M. M. 3

Bilirubine direct négative.

total : 6,4 mmg. %.

Résistance globulaire : diminuée, les globules s'hémo lysent par simple centrifugation par l'eau physiologique.

L'examen du sang de la mère montre qu'elle est A₁ Rh négatif, et qu'il existe des anticorps anti-Rh que l'on dosera ultérieurement.

Exsanguino transfusion : Soustraction : 440 cc.

Injection : 500 cc.

Cette E. S. T. est faite sous oxygène, avec injection de coramine et de calcium. On fera Béviténe, thrombase, pénicilline.

Le 13-7-53 : G. R. 3.080.000. 24 heures après l'E. S. T., aucune amélioration n'existe (sauf en ce qui concerne l'anémie). Accentuation de certains signes de gravité ; ictère très foncé, foie et rate augmentés, œdème surtout des membres inférieurs, bouffissure du visage, apparition d'une ascite qui augmente progressivement.

Accentuation d'un syndrome neurologique constitué de signes d'atteinte encéphalique diffuse : somnolence touchant à l'adynamie, respiration superficielle (moins rapide qu'hier avec tirage léger), hypertonie des membres supérieurs fixés de façon irréductible les deux bras en arrière, les deux avant-bras reposant par leur face dorsale sur le plan du lit, de chaque côté de la tête, cri très rare et très faible, absence de tout mouvement de succion, avec conservation de la déglutition, perte du réflexe de Moro, et par intermittence, plafonnement et raideur de la nuque.

Devant cet échec de l'E. S. T., on se pose la question de la répéter : d'une part, l'efficacité de cette réintervention apparaît extrêmement douteuse (il n'est pas attribué de rôle curatif à l'E. S. T.), d'autre part, l'état de l'enfant l'interdit, le simple examen, hors de la couveuse, fait rapidement apparaître un cyanose inquiétante (l'E. S. T. ne pourrait actuellement être réalisée que par la dénudation de la saphène interne à la cuisse, le cordon ayant été lié à l'aiguille hier).

L'enfant continue à recevoir (soit per os, soit en injection), coramine, Solucamphre, thrombase et Pénicilline, toutes les 2 heures.

Le 14-7-53 : Etat inchangé ou encore aggravé : apparition de mouvements cloniques des membres supérieurs spontanés et provoqués par la moindre excitation. Une crise de cyanose pendant la nuit a fait craindre une issue fatale rapide.

Le 16-7-53 : Amélioration nette. Au point de vue clinique, l'enfant avale et reprend du poids. Il reste cependant très jaune avec contracture des membres supérieurs.

G. R. 4.460.000	Erythroblastes : 43 %.	Hb : 96 %.
G. B. 25.000	P. N. 65	T. C. 4°.
	E. 9	V. G. 1.
	L. 25	
	Myelo 3	

On donne à l'enfant vitamine B (per os) et gardénal.

Le 17-1-53 : Amélioration générale et surtout diminution des contractures, l'enfant est souple, remue bien ses bras, ne paraît pas souffrir, on ne sent plus la rate.

Le 18-7-53 : L'enfant va bien, mais ses selles sont nettement décolorées.

Le 20-7-53 : L'enfant va moins bien et présente des œdèmes importants des bourses et des pieds. Il est pourtant assez vigoureux, mais présente de nouveau une grosse rate. On met l'enfant au lait déchloruré.

G. R. 4.000.000 P. N. 62 % T. C. 5'.

Erythroblastes : 89 % M. 38 % Prothrombine : 55 %.

Le 22-7-53 : L'enfant va plutôt mieux et ses selles se recolorent.

G. R. 4.000.000. P. N. 62 % T. C. 5'.

Examen des urines : pigments biliaires ++

Maillard : 14,08.

On continue le lait déchloruré et 2 gr. de méthionamine par jour.

Le 23-7-53 : L'enfant perd du poids parce que ses œdèmes diminuent. Il s'alimente, ne présente aucun signe nerveux, et la rate a diminué de volume.

Passe à S, pesant 3.610 gr.

Recherche d'agglutinines dans le sang maternel :

12-7-53 : Anticorps anti-Rh (anti-D.) : présence (Slide-test positif) :

Titration milieu phys. 1/32.

milieu albx. 1/64.

22-7-53 : Titration milieu phys. 1/256.

milieu albx. 1/256.

Donc, iso-immunisation anti-D dont le taux s'est élevé depuis l'accouchement.

La mère sort le 23 après des suites simples.

Groupage du père : A1 Rh +.

Genotype : C D e

—————
C D E

Suites : Séjour au Pavillon S, du 24 juillet au 6-9-53.

Disparition progressive de l'ictère.

Disparition des contractures.

Anémie stabilisée autour de 3 millions.

L'enfant devient vigoureux, éveillé.

Rate hypertrophiée, foie gros (les tests hépatiques ont été positifs au cours du séjour et sont très améliorés à la sortie).

Poids de 4.620 gr. E. E. G. normal.

Allaitement artificiel.

Revu le 4-11-53 (Professeur Bernheim) :

L'enfant va bien, s'alimente normalement. Calme, pleure peu, l'intelligence paraît absolument normale. Poids, 7 kg. Le foie déborde de deux travers de doigt, la rate est nettement sentie. L'enfant tient bien sa tête depuis l'âge de 3 mois. Du point de vue neurologique : réflexes très vifs avec de ce côté, trépidation.

Le 28-1-54 (Professeur Bernheim) : va bien, pousse normalement,

rate non perçue, foie débordant de un travers de doigt. Réflexe rotulien, peut-être un peu plus vif à droite qu'à gauche, mais il n'y a plus de trépidation épileptoïde.

Développement psychique normal.

OBSERVATION N° 22.

M^{me} A..., née R..., 32 ans.

Obs. Patho. Reg. XVI, p. 10. Obs. Mat. 1953, n° 2.132.

VI geste entrant au service de la pathologie de la grossesse, envoyée par le D^r Revol.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : 1^{re} grossesse : 1947. Acct. spontané à terme, garçon, 3.250 grammes, b. s.

2^e grossesse : 1948. Acct. spontané à terme, fille 3.500 gr. Ictère léger au 3^e jour.

3^e grossesse : 1950. Mort du fœtus in utero, 3 semaines avant terme, retenu in utero 8 jours. Act. d'un macéré.

4^e grossesse : 1951. Acct. spontané à terme. Garçon 3.500 gr. Apparition au 3^e jour d'un ictère, de troubles nerveux, mort à 3 semaines.

5^e grossesse : 1952. Traitement au Muthanol. Acct. prématuré à 6 mois 1/2 d'un macéré.

La malade est alors envoyée au D^r Revol qui effectue des groupages sanguins.

M^{me} A... : O IV rh —

M. A... : O IV Rh + (probablement homozygote)

22-1-53 : Présence d'anticorps anti-Rh en quantité très faible dans le sang maternel : milieu physiologique : 1.

milieu albumineux : 1/2.

6^e grossesse : D. R. 9 février 1953. A. P. 19 novembre 1953. Le D^r Revol fait pratiquer en cours de grossesse les recherches suivantes :

Le 18-6-53 (au 4^e mois) : Test de Coombs indirect : positif.

Titrage des agglutinines : anti-Rh dans le sang maternel :

Milieu phys. : 1.

Milieu albx. : 1/2.

Le 23-10-53 (au 8^e mois) : Test de Coombs indirect : positif.

Slide-Test : positif.

Titrage des anti-Rh : milieu phys. 1/4.

milieu albx. 1/4.

Le taux des anti-Rh monte donc progressivement, mais reste à un taux faible.

La gestante suit un traitement par extrait de foie.

Le 22-10-53 : entre dans le service.

Examen obstétrical : H U = 32, présentation céphalique, dos à gauche. B C +

Radio fœtale : squelette bien développé. Enfant estimé à 2.500 gr. environ.

Bassin normal : P I ++ ; S I ++.

Prégnandiol : 51/39.

Examens généraux : négatifs B. W., K. M. = négatif.

Bilan urinaire et humoral = négatif.

Les examens hématologiques antérieurement pratiqués étant complets, ne sont pas refaits. Un A. P. P. est décidé.

Le 27-10-53 : A 11 h. 15, mise en place d'une bougie de Krause.

Le 29-10-53 : A 23 h. 35, acct. spontané en O. P. d'une fille : 2.300 grammes, de bonne vitalité. Placenta : 500 gr.

Examen du nouveau-né : un quart d'heure après la naissance, apparition progressive d'un ictère. L'enfant devient moins vigoureux.

— Rate perceptible dépassant de un travers de doigt.

— Foie normal.

Examen sanguin : Groupe : O IV Rh +.

Test de Coombs direct : ++.

Bilirubine direct : très légèrement positive.

— totale : 21 unités = 8,4 mmgr.

G. R. 3.540.000.

Formule : P. N. 45 ; Erythroblastes : 30 %.

E. 5

L. 17

M. M. 20

M. 13

Exsanguino-transfusion :

La saignée se révèle impossible par la voie ombilicale. Mise en place du cathéter dans la saphène interne à la cuisse, poussé jusque dans la veine cave inférieure (Sang O Rh — et 4 cc. de gluconate de calcium) soustraction : 500 cc. (+ 10 — 10) × 50.

injection : 500 cc.

Durée : de minuit à 5 heures.

Le 30-10-53 : à 10 h. Enfant assez vigoureux, ictère foncé. Rate nettement perceptible. G. R. 3.540.000.

Erythroblastes : 20 %.

Bilirubine totale : 14 mmgr.

Bilirubine directe = 0.

Le 31-10-53 : G. R. 4.540.000.

Erythroblastes : 50 %.

Apparition d'une déflexion de la tête et de petits signes nerveux traduisant une atteinte nucléaire.

A 12 h., on se propose de réaliser une E. S. T. avec du sang Rh + pour fixer les agglutinines anti-Rh fixées ou pouvant se fixer sur les parenchymes (noyaux gris en particulier) : dénudation de la saphène droite. On pousse sans difficulté le cathéter jusqu'à la crosse, mais il est impossible d'atteindre la veine cave inférieure. Dans ces conditions, l'injection seule est possible. On passe 30 cc. de sang O IV Rh +.

Dissection et section de la radiale au poignet gauche. On retire 10 cc. de sang, mais la saignée ne peut se poursuivre, l'artère se rétractant et se thrombosant.

Le 1-11-53 : G. R. 3.900.000.

Erythroblastes : 8 %.

Meilleur aspect. Diminution des signes nerveux.

Le 3-11-53 : G. R. 4.130.000.

Erythroblastes : 3 %.

Dans les 15 jours suivants, les signes nerveux disparaissent, la rate n'est plus perçue. Les érythroblastes disparaissent à partir du 6^e jour mais l'enfant se déglobulise jusqu'à 2 millions, le 16-11-53.

Le 25-11-53 : Au départ, l'anémie est stabilisée à 2.500.000 G. R. L'enfant est vigoureux. Pas de signes nerveux. Un électro-encéphalogramme est normal.

Départ le 28-11 en bon état. Poids : 3.000 gr., allaitement artificiel.

Suites maternelles : simples.

Recherche d'anticorps anti-Rh dans le lait maternel :

Slide-test : douteux.

Tube-test : légèrement positif à 1/2.

Test de Coombs indirect : négatif.

Donc, présence dans le lait de faibles agglutinines anti-Rh, sous forme d'anticorps complets.

Suites éloignées : L'enfant n'a pas été revu, mais la famille déclare que l'état de l'enfant, à 7 mois, lui paraît très satisfaisant.

OBSERVATION 23

M^{me} F..., née P..., 39 ans

Obs. Maternité 1954, n° 872.

VIII geste a suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. Cholecystectomie en 1950.

7 enfants vivants en b. s. Le plus gros pesant 4.200 gr. à la naissance.

1^{re} grossesse 1937. Fille à terme 3.800 gr. b. s.

2^e grossesse 1938. Garçon — 3.500 gr. b. s.

3^e grossesse 1941. Fille — 3.600 gr. b. s.

4^e grossesse 1943. Garçon — 3.600 gr. b. s. (souffle cardiaque).

5^e grossesse 1945. Garçon — 3.800 gr. b. s.

6^e grossesse 1949. Fille — 4.200 gr. b. s.

7^e grossesse 1951. Fille — 3.500 gr. b. s.

Aucun enfant n'a présenté d'ictère à la naissance.

8^e grossesse. D. R. 10 août 1953. A. P. 20 mai 1954.

Grossesse bien supportée.

Acct. le 28-4-53 à 4 heures en O. P. Garçon 3.800 gr. Vigoureux.

Placenta : 960 gr.

30-4-54 : Apparition 48 h. après la naissance d'un ictère grave, orangé, progressant très rapidement et faisant faire, au premier coup d'œil, le diagnostic de « Rhésus ». Aucun signe d'anémie.

Foie : normal. Rate : nettement hypertrophiée.

G. R. 5.000.000

Formule : P. N. 68

G L 8

E. 1

M 8

L. 15

Erythroblastes : 1 %

Groupage : A Rh +

Test de Coombs direct : négatif.

Bilirubine : 20 mmg %

Examen sanguin de la mère : Groupage : A Rh —

Présence d'anticorps anti Rh que l'on dosera ultérieurement.

Etant donnés — l'aspect et l'intensité de l'ictère

— l'hypertrophie de la rate

— la discordance Rh fœto-maternelle avec agglutinines

— surtout le taux élevé de la bilirubine à 20 mmg, et

bien que le test de Coombs soit négatif.

On pratique à 14 h. une E. S. T. Sang A rh — voie ombilicale

Soustraction : 510 cc. pas d'incident.

Injection : 520 cc. pas d'incident.

1-5-54 : la rate n'est plus perçue.

2-5-54 : l'enfant place d'une manière constante sa tête en déflexion.

Il est raide, contracturé. Disparition du reflexe de Moro. La rate est à nouveau perçue.

G. R. 4.800.000. Temps de coagulation : 7' 30"

Hb. 90 V G = 1. Bilirubine 27 mmg. %

4-5-54 : Etant donnés : les signes nerveux, le taux élevé persistant de la bilirubine, on discute une nouvelle E. S. T. qui ne sera pratiquée que si le taux persiste à plus de 25. Bilirubine : 23,5. On sursoit l'E. S. T.

7-5-54 : G. R. 4.580.000

Bilirubine : 12 mmg.

Erythroblastes : 0.

Les signes nerveux ont considérablement diminué. La déflexion de la tête et la contracture ont persisté 4 jours. L'enfant est actuellement souple, l'ictère a considérablement diminué. L'atteinte nucléaire indiscutable a été discrète.

Suites maternelles : le 30-4-54

— recherche d'anticorps anti-Rh : Slide-test positif (+++).

titrage : milieu phys. 1/8

— albx. 1

— recherche d'agglutinines dans le lait :

milieu phys. néant

— albx. néant

Mère et enfant sortent le 10-5-54 : l'enfant pèse 4.100 gr. Allaitement artificiel. Va bien.

III. — Les observations d'anémie aiguë du nouveau-né

OBSERVATION 24

M^{me} G..., née V..., 31 ans

Obs. Mat. 1949 n° 1901.

IV geste ayant suivi les consultations du Service.

A.P. 1^{re} grossesse : 1938. Acct. spontané à terme. Garçon 3.750 gr. b. s. actuelle. Enfant de groupe Rh —

2^e grossesse : 1941. Avortement spontané à 5 mois.

3^e grossesse : 1944. Acct. spontané à terme. Fille 3.500 gr. qui au troisième jour présente un ictère accentué qui a duré 1 semaine avec anémie sévère traitée par hépatothérapie et injection intra-musculaire de sang maternel (Obs. 1381-1944 in Th. Paoli). Groupe Rh +. Actuellement cette enfant qui n'a jamais présenté de symptômes d'ictère nucléaire est en b. s. Il s'est agi d'une anémie du nouveau-né du type Ecklin.

Groupage : père : Rh +

mère : Rh —

4^e grossesse : D. R. 24 décembre 1948. A. P. 4 octobre 1949.

16 août 49 : (à 7 mois 1/2)

Recherches d'agglutinines maternelles anti-Rh : positive.

Dosage (méthode des congglutinines) : 1/4

La malade est alors régulièrement suivie. L'accommodation foetale est normale.

On envisage un APP 15 jours avant terme.

21 Sept. 49 : Mise en place d'une bougie de Krause.

22 Sept. 49 : Acct. spontané à 12 heures. Fille 3.580 gr. Délivrance normale (680 gr.).

Examen de l'enfant à la naissance :

— clinique : négatif, enfant vigoureux.

— groupage : O IV Rh +

— G. R. 4.520.000.

Expectative.

24 Sept. 49 : G. R. 3.670.000.

Léger ictère transitoire au quatrième jour.

23 Sept. 49 : G. R. 3.850.000. H V B D direct : 0.

Au onzième jour : enfant pâle. Allaitement mixte. Bonne courbe de poids. Départ : 3.500 gr.

Mère : Suites simples. Recherche d'agglutinines dans le lait : 0. L'enfant est alors régulièrement suivi à la consultation et des numérations sont effectuées.

30 Oct. 49 : G. R. 3.200.000. Formule : P N 12 L 58

E 2 GL 19

B 3_v M 3

6 Oct. 49 : G. R. 2.900.000
13 Oct. 49 : G. R. 2.720.000
20 Oct. 49 : G. R. 2.580.000
21 Oct. 49 : perfusion intra-veineuse de 100 cc. de sang frais.
22 Oct. 49 : G. R. 4.520.000

Ultérieurement stabilisation des G. R. autour de 5 millions.

Suites éloignées : Revus le 21 mars 1954.

Mireille : née en 1944, va bien. Développement psycho-moteur normal aux dires de sa mère, va en classe, travaille bien, est bien placée. A gardé longtemps un gros foie. Présente de l'urticaire d'origine alimentaire.

Gérard : né en 1949. A tenu sa tête à 3 mois. Assis à 6 mois. A marché à 14 mois. Première dent à 6-7 mois.

A parlé tard : 14-15 mois. A été propre très tôt.

Age mental : 4 ans. Gaucher.

Bon développement psychique. R. A. S. au point de vue neurologique. Petit défaut de parole.

OBSERVATION 25

M^{me} T..., née B..., 30 ans

Obs. Mat. 1953, n° 1707, n° 2299.

Cette observation est placée à la suite de l'Observation 41 page .. à laquelle elle fait chronologiquement suite.

OBSERVATION 26

M^{me} R..., née B...

Obs. 1951, n° 2148.

1^{re} grossesse : Acct. à terme le 1^{er} Sept. 49, fille vivante : 3.500 gr. Déchirure du bloc périnéal.

2^e grossesse : D. R. 3 février 1951. A. P. 12 novembre 1951. Suit les consultations du Service. Grossesse sans incident.

3-10-51 : (8 mois) HU = 27. Tête mobile. Dos à droite. B C +.

12-11-51 : à 3 heures début du travail. Expulsion à 6 h. 30 d'un garçon de 2.950 gr. Placenta : 500 gr.

2 crins sur le périnée.

Ictère débutant 12 h. après la naissance.

16-11-51 : Ictère accentué avec teinte orangée des téguments.

Splénomégalie.

L'enfant a malgré cela un excellent aspect.

G. R. 2.500.000.

Lame de sang : PN 66

GL 19

E 3

M 4

L 8

Pas d'érythroblastes.

Groupages sanguins : mère A 1 Rh —
père A 11 Rh +
enfant A 1 Rh +

Test de Coombs direct chez l'enfant : légèrement positif.

Recherche d'anticorps anti-Rh :

Vis-à-vis des globules O Rh + et Rh — en série (Slide test) :

Présence (les globules O Rh + sont très légèrement agglutinés).

Vis-à-vis des globules paternels : présence (très légèrement $\times$ titrage impossible).

Vis-à-vis des globules de l'enfant : présence (très légèrement +).

Test de Coombs indirect : positif.

En conclusion : Faible iso-immunisation anti-Rh impossible à titrer, surtout décelée par le test de Coombs indirect.

La mère présente une agalactie.

19-11-51 : l'enfant est beaucoup moins jaune.

G. R. 3.500.000. Formule : PN 38 L 40

E 8 GL 14

22-11-51 : sortie de la mère et de l'enfant. L'enfant va très bien. Il pèse 2.980 gr. La rate a diminué de volume mais est encore perçue. Il s'est agi d'un ictère avec en plus : anémie spontanée curable due à une maladie hémolytique du nouveau-né par iso-immunisation anti-Rh.

Suites éloignées : Revu le 15-3-54 (2 ans 1/2).

Développement intellectuel normal. Petit retard de la parole. Retard de la poussée dentaire (11 mois).

Examen somatique normal. Ectopie. Testiculaire gauche, Phimosi.

OBSERVATION 27

M^{me} R..., née F..., 26 ans

Obs. 1952 Maternité, n° 1107.

IV geste ayant suivi les consultations du service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. lésion tuberculose pulmonaire gauche en 1944.

Appendicectomie en 1948.

1^{re} grossesse 1947. Acct. spontané à terme garçon vivant 3.900 gr. b. s. actuellement.

2^e grossesse 1948. Avortement à 2 mois (intervention appendicectomie au cours de la grossesse).

3^e grossesse 1949. Acct. spontané à terme garçon vivant 4.200 gr. b. s. actuellement.

4^e grossesse D. R. 30 Août 51. A. P. Juin 52.

Grossesse normale suivie dans le service.

Entre en salle de travail le 7 juin :

H U = 29 OIG fixée. BC + Col dilaté à 1 cm. Membranes intactes.

7-6-52 : expulsion à 18 h. 30 : fille 3.800 gr. vigoureuse.

8-6-52 : Apparition chez l'enfant d'un ictère précoce. Rate non perceptible.

G. R. 4.100.000 Formule : P N 87 GL 2

G. B. 31.400 E 1 M 4

Groupage : A Rh + L 3

Test de Coombs : très positif.

Groupage des parents : mère : A₂ Rh —

père : A Rh +

L'antagonisme Rh fœto-maternel est donc certain, la maladie hémolytique réelle signée par l'ictère et le test de Coombs.

Agglutinines anti-Rh : présence (Slide-test, Tube-test).

13-6-52 : l'ictère persiste mais léger, rate perceptible.

17-6-52 : G. R. 3.500.000 Erythroblastes : 0

20-6-52 : G. B. 12.000

20-6-52 : L'enfant est très pâle avec une rate très nettement perçue. Au 12 jour, la mère décide de quitter la maternité avec son enfant, malgré les conseils qui lui sont donnés. L'enfant est à l'allaitement mixte et pèse 3.625 gr.

Suites maternelles : simples.

Recherche d'agglutinines anti-Rh dans le lait : présence légère (5^e jour). Contre-indication de l'allaitement.

En somme, il s'est agi d'un ictère précoce du nouveau-né par iso-immunisation anti-Rh, suivi d'anémie (du type Lelong-Joseph) spontanément curable.

Suites éloignées : revu le 29-4-54 : à la sortie l'enfant reste pâle, malgré traitement médical. Hospitalisé à S en juillet 52 :

— perfusion de 130 cc. rh —, l'enfant est resté longtemps pâle.

— a tenu sa tête à 5 mois. S'est assis à 7-8 mois.

— a marché à 17 mois.

— varicelle à 6 mois.

Développement physique et psychique légèrement retardé.

OBSERVATION 28

M^{me} S..., née S..., 23 ans

Obs. Maternité 1953, n° 199.

II geste ayant suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. Pleurésie en 1945 avec rechute en 1947. Ictère infectieux en 1951.

1^{re} grossesse : Acct. spontané à terme. Enfant 3.420 gr. b. s.

2^e grossesse : D. R. 19 avril 1952. A. P. 24 janvier 1953.

Suit les consultations du Service. Grossesse normale. B W négatif.

Le 29-1-1953, à 15 h. 30 acct. spontané en O. P. d'une fille de 3.250 gr. Placenta : 530 gr.

Au bout de 24 heures, apparition chez le nouveau-né d'un ictère léger qui fonce les jours suivants. Pas d'apathie.

Le 1-2-53 : au 4^e jour l'enfant est plus pâle qu'ictérique, la rate est perceptible mais non hypertrophiée.

Examen sanguin : Enfant S... G. R. 3.500.000

Formule : PN 55 GL 16

E 2 M 11

Lympho. 16 Erythroblastes : 0

Test de Coombs : ++

Groupages : A2 Rh +

Madame S... Groupage : A rh —

Recherche d'anticorps anti-Rh

Slide-test : positif.

Titrage (avec les globules du mari)
en milieu phys. 1

en milieu albx. 1/32

Monsieur S... Groupage : A2 Rh +

Phénotype C/C D e, d'où

Génotype le plus probable : CDe

CDe

et probabilité pour l'homozygotisme D/D à 98 chances sur 100 environ.

On conclut à une forme bénigne de maladie hémolytique du nouveau-né. Ictère pas très foncé et anémie légère, on ne croit pas indispensable une E. S. T. et on envisage dans les jours suivants une transfusion simple après contrôle numérique des G. R.

4-11-53 : G. R. 2.740.000

Valeur globulaire : 1,02

Pas d'érythroblastes.

5-11-53 : G. R. 2.200.000. Devant l'anémie persistante, une transfusion de sang iso-groupe est pratiquée à 12 h. 30 : 100 cc. dans une veine épicroânienne, sans incident.

6-11-53 : G. R. 1.960.000

Formule : PN 56 metamyelo : 10

E 1 Erythroblastes : 17 %

GL 12

7-11-53 : G. R. 2.250.000. Rate nettement hypertrophiée.

La déglobulisation persistant, on fait une deuxième transfusion à 12 h. de 100 cc. dans la veine saphène interne.

8 février 53 : G. R. 2.960.000 Erythroblastes : 4 %

9 février 53 : G. R. 2.770.000 — 6 %

10 février 53 : G. R. 2.280.000 — 2 %

12 février 53 : G. R. 2.350.000. Rate perceptible mais nettement moins grosse.

14 février 53 : G. R. 2.000.000. Erythroblastes : 2 %

L'enfant a une bonne vitalité. Rate perceptible. On le traite au protoxalate de fer et à la vitamine B 12.

16 février 53 : G. R. 2.400.000. Anisocytose. Erythroblastes : 1 %

18 février 53 : G. R. 2.230.000.

20 février 53 : G. R. 2.190.000.

21 février 53 : L'anémie persiste inchangée, le foie est un peu gros, la rate encore nettement perceptible. Très bon E. G. aucun signe nerveux. Poids : 3.470 gr. Allaitement artificiel. Courbe pondérale satisfaisante.

Suites maternelles :

5-2-53 : recherche d'anticorps anti-Rh dans le lait maternel.

Slide-test : négatif.

Tube-test : (milieu salin physiologique) légèrement positif à 1/1

Test de Coombs indirect : négatif

Conclusion : Présence de faibles anticorps anti-Rh complets.

Absence d'anticorps incomplets.

Sort au 22^e jour après suites simples si ce n'est une lymphangite au 9^e jour ayant duré 48 heures, traitée à l'auréomycine. L'enfant sera suivi à la consultation du Pavillon S.

Suites éloignées : enfant non retrouvé.

OBSERVATION N° 29

M^{me} R..., 30 ans.

Obs. Maternité 1949, n° 1081.

Obs. Maternité 1952, n° 1896.

Il geste de 30 ans entrant en salle de travail au voisinage du terme le 30-5-49.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : fille née à terme pesant 3 kilos. b. s.

2^e grossesse : D. R. 1-9-48. A. P. 11-6-49.

Le 30-5-49 : acct. spontané en O. P. d'une fille de 2.800 gr. Placenta : 670 gr.

2 juin 1949 : l'enfant est pâle, plus pâle que jaune.

G. R. 1.800.000.

Formule : PN 39 GL 7

E 10 Mono 10

L 34 Normoblastes : 26

Erythroblastes : 10

Poly 8

baso 1

ortho 1

Groupage de l'enfant : A Rh positif.

Groupage de la mère : A1 Rh négatif.

3 juin 1949 : Après nombreuses tentatives pour dénudation de veines, d'injections dans le sinus, on parvient à faire passer par une veine

du pli du coude 150 cc. de sang O IV Rh — qui passe en 5 heures.

4 juin 1949 : l'enfant est transformé depuis la transfusion.

G. R. 4.200.000 Erythroblastes 39 %

5 juin 1949 : G. R. 4.800.000

G. B. 8.200

7 juin 1949 : G. R. 4.200.000

11 juin 1949 : G. R. 4.240.000

L'enfant sort au 18^e jour pesant 2.800 gr. Allaitement (à partir du 13^e jour) artificiel en raison d'un abcès du sein.

Suites maternelles : simples. Abcès du sein incisé le 14-6-49. Dosage des agglutinines maternelles anti-Rh le 7 juin : présence au taux de 1/1.

3^e grossesse (observation n° 36) : D. R. 5 janvier 1952, A. P. 15 octobre 1952.

Consulte le 23 juillet 1952, enceinte de 6 mois.

H. U. = 28 B F + B C +

Dosage d'agglutinines : Slide-Ttest : Présence ++ milieu phys. 1/2
 milieu albx. 1/8

La malade ne revient pas à la consultation comme on le lui avait conseillé.

20-9-52 : Les mouvements actifs ne sont plus perçus par la mère qui entre dans le service le 24-9-52.

H. H. = 31. Présentation du sommet fixée B C +.

Accouchement d'un macéré de 3.200 gr. Placenta : 700.

Autopsie : Etat de macération très avancée : décollement complet de l'épiderme sur l'abdomen. Fonte purulente de l'œil.

Pas de malformation thoraco-abdominale évidente. Cœur : R. A. S.

Suites maternelles : Le 9-10-52, hémorragie secondaire traitée par révision utérine et transfusion (Reg. pavillon J, XX, p. 258).

OBSERVATION N° 30.

M^{me} R..., née B..., 27 ans.

Obs. Maternité 1953, n° 2.308.

Elle est suivie par le D^r Guiran, de Romans.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : 1952. Grossesse normale. Césarienne à terme pour dystocie fonctionnelle après 4 jours de travail. Garçon : 4.200 gr., b. s. actuelle.

2^e grossesse : D. R., 14 mars 1953 ; A. P., 24 décembre 1953. La malade est suivie pendant sa grossesse à Romans, où un antagonisme Rh du couple géniteur est découvert.

Mère : A 1 Rh —.

Des dosages d'agglutinines sont pratiqués :

30-9-53 : absence d'iso-immunisation.

18-11-53 : Titrage des anticorps anti-Rh : milieu phys. 1/8.
milieu albx. 1/4.

On peut donc, en principe, pronostiquer la naissance d'un enfant Rh atteint de maladie hémolytique.

23-11-53 : Soit un mois avant terme. Le Dr Guiran tente le déclanchement de l'accouchement par :

1) Méthode de Hauch ;

2) mise en place d'une bougie de Krause. Echec.

24-11-53 : La gestante est amenée dans le Service.

Etant donnés : 1) La césarienne antérieure ;

2) La date de la grossesse avec iso-immunisation ;

3) L'échec des tentatives de déclanchement ;

on décide une hystérotomie prophylactique.

Une radiographie fœtale montre un squelette bien développé.

26-11-53 : Césarienne prophylactique itérative. Incision segmentaire basse transversale. Extraction d'un garçon de 2.600 gr. de bonne vitalité. Placenta : 620 gr.

Examen du nouveau-né : Cliniquement normal.

Rate très légèrement hypertrophiée.

Examen sanguin : Groupe A Rh +.

Test de Coombs : légèrement positif.

Bilirubine : 3 unités = 1,2 mmgr.

G. R. : 4.080.000.

Erythroblastes : 20 %.

Etant donnés : la positivité du test de Coombs, le taux de la bilirubine et des érythroblastes, bien que l'anémie soit faible, et l'iso-immunisation légère, on doit considérer l'enfant comme étant biologiquement atteint de maladie hémolytique, aussi on pratique une E. S. T.

Soustraction : 460 cc.

Injection : 470 cc. Sang A Rh —.

27-11-53 : G. R. 3.260.000.

Erythroblastes : 3 % (ortho 1, poly 2).

Présence de nombreuses hématies basophiles.

28-11-53 : L'enfant est devenu vigoureux. Rate non perçue.

G. R. 2.320.000. Erythroblastes : 0.

30-11-53 : G. R. 3.170.000.

2-12-53 : G. R. 3.060.000. Erythroblastes : 3 %.

4-12-53 : G. R. 2.730.000.

7-11-53 : G. R. 2.890.000.

10-12-53 : G. R. 2.810.000.

En somme, il s'est agi d'une anémie avec érythroblastose du type Ecklin, déclarée malgré l'E. S. T.

Le 10-12-53 : L'enfant sort. Son état est satisfaisant, malgré l'anémie persistante. Poids : 2.800 gr. Allaitement artificiel.

Suites maternelles : Simples.

Absence d'anticorps anti-Rh dans le lait maternel, on contre-indique cependant l'allaitement.

OBSERVATION N° 31.

M^{me} F..., née L..., 27 ans.

Obs. Maternité 1954, n° 643.

I geste suivie pendant sa grossesse par le D^r Garmier.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. Scoliose opérée en 1948, Pavillon T. *Transfusion sanguine*.

Bassin peu touché.

D. R. 24 juin 1953 ; A. P. 4 avril 1954.

Suivie par le D^r Garmier. Grossesse normale.

28-3-54 : Accouchement par forceps sur O I D P. Episiotomie.

Délivrance artificielle.

Enfant de 4.050 gr. Placenta : 1.000 gr.

30-3-54 : L'enfant présente un ictère au bout de 36 heures.

6-4-54 : L'ictère avait peu duré, était d'intensité moyenne, mais une pâleur lui avait succédé. Cette pâleur ne cédant pas alors que l'enfant présentait, par ailleurs, une courbe de poids excellente ; on fait les examens suivants :

Examen clinique : grosse rate.

Examen sanguin : Groupage : O Rh +.

Test de Coombs direct au 9^e jour : positif.

G. R. 2.160.000. Erythroblastes : 1 %.

Bilirubine indirecte : 3,2 mmgr. %.

Examen sanguin de la mère : Groupage A 1 Rh —.

Recherche d'anticorps Rh : Slide-test : positif.

Titrage : milieu albumineux : 1/16.

milieu salin : 1/16.

Pas d'agglutinines anti-Rh dans le lait.

Groupage du père : O Rh +. Probabilité pour l'homozygotisme D/D = 0,98.

7-4-54 : G. R. 1.600.000.

Formule.

A 16 h. : transfusion de 80 cc. globules O rh — (veine épicroanienne).

8-4-54 : G. R. 1.750.000.

G. B. 7.800.

Erythroblastes : 5 %.

9-4-54 : G. R. 2.590.000. Erythroblastes : 1 %.

10-4-54 : G. R. 2.420.000.

12-4-54 : G. R. 3.060.000.

L'enfant part en bon état. Rate nettement perceptible.

Allaitement maternel en l'absence d'agglutinines. Poids : 4.280 gr.

L'enfant sera suivi pour surveiller l'anémie.

20-4-54 : G. R. 6.580.000.

Suites maternelles : simples.

OBSERVATION N° 32.

M^{me} M..., née P..., 27 ans.

Obs. Maternité 1954, n° 911.

II geste, suivie en ville par son médecin.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : 1953. Acct. spontané à terme, garçon de 3.750 grammes, b. s.

2^e grossesse : D. R. 28 juillet 1953 ; A. P. 8 mai 1954.

Début de grossesse pénible ; un groupage sanguin effectué au cours de la grossesse a montré que la gestante était Al Rh —.

Pas d'autres examens sérologiques n'ont été pratiqués. A signaler que la gestante a moins senti bouger l'enfant au cours du dernier mois.

Entre en travail le 2 mai à 16h.30. Rupture artificielle des membranes : liquide méconial. Acct. spontané à 22 h. 40 en O. P. d'une fille de 3.550 gr. de vitalité faible. Placenta : 860 gr. Dès la naissance, on est frappé du peu de vitalité de l'enfant. Il a respiré tout de suite. Les téguements sont infiltrés de méconium, ainsi que les membranes et le cordon. On aspire une certaine quantité de mucosités. On place l'enfant dans le « resuscitator » et on l'oxygène. Au bout de 20', on est surpris de ne constater aucune amélioration. L'enfant est mou, apathique ; on a l'impression qu'il pâlit et s'anémie. On pense à la possibilité d'une anémie hémolytique.

La mère signale qu'elle est Al Rh —.

Groupage de l'enfant : O Rh +.

Test de Coombs direct : négatif. Sérum ictérique.

G. R. 1.400.000.

G. B. 280.000.

Eléments jeunes de la série granuleuse et plasmocytes.

Bilirubine indirecte : 2 mmgr. %.

Le 3-3-54 : Munis de ces renseignements, on s'apprête à faire une E. S. T. lorsqu'à 2 heures du matin, soit 3 h. 20 après la naissance, l'enfant qui était devenu de plus en plus dyspnéique, extrêmement pâle, meurt.

Formule : Erythroblastes : 200 %.

Autopsie : 10 heures. Ascite sanglante légère.

Gros foie.

Grosse rate.

S. N. Pas d'ictère nucléaire. Pas d'hémorragie méningée.

Recherche d'anticorps anti-Rh dans le sang maternel.

Slide-test : positif.

Dosage : milieu phys. néant.

milieu albx. 1.

Sort au 10^e jour : suites simples.

Groupage du père : O Rh +.

Probabilité pour l'homozygotisme D/D à 0,90.

Groupage du premier enfant : O Rh +.

Examen histologique : D^r Fournie-Gabriel.

a) *Foie* : massivement hématopoïétique. Le nombre et la surface des îlots hématopoïétiques s'équilibrent presque avec le reste du parenchyme. Forme de passage nette entre les cellules de Kuppfer et les éléments hématopoïétiques. Vaisseaux centro-lobulaires considérablement ectasiés, de volume bien supérieur à celui des vaisseaux portes, dans la lumière desquels on retrouve en grande quantité pro-érythroblastes et érythroblastes. Espaces de Kiernan assez réduits. Erythroblastes dans les lumières vasculaires, mais nombreux et de forme plus évoluée que dans les travées de Remak.

Donc hématopoïèse hépatique intense.

b) *Rate* : Effacement des corpuscules de Malpighi. Hyperplasie et œdème du réticulum, donnant un aspect spongieux à la pulpe blanche. Lésions d'endovascularite avec dégénérescence hyaline ou fibrinoïde de l'intima ou de la média.

Dans les sinus capillaires d'une part érythroblastes à côté d'hématies, d'autre part, éléments blancs certains ayant macrophagé les pigments, et enfin, du pigment « M » extra cellulaire ne paraissant pas lié à un macrophage.

Un seul gros vaisseau à paroi dégénérée, hématies et érythroblastes dans la lumière.

c) *Poumon* : Respiratoire ; angeio-alvéolite. Obstruction broncho-alvéolaire incomplète avec quelques éléments épithéliaux dans les lumières alvéolaires. Pas de membrane hyaline.

Erythroblastes dans les artères, artérioles et même dans certaines capillaires des parois alvéolaires.

c) *Surrénales* : Erythroblastes dans les vaisseaux et dans les mailles des capillaires de la réticulée.

d) *Thymus* : Sensiblement normal. Erythroblastes circulants.

e) *Cerveau* : Erythroblastes dans les lumières vasculaires mêlés aux hématies et aux éléments blancs. Pas d'hémorragie intra-parenchymateuse.

IV. — Anasarque fœto-placentaire

OBSERVATION N° 33.

M^{me} B..., née B..., 34 ans.

Obs. Reg. Path. Gros. XIII, p. 147.

Maternité 99, 1952.

Entre dans le Service au 8^e mois d'une dixième grossesse pour iso-immunisation Rhésus.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. opérée d'un strabisme à l'âge de 17 ans.

1^{re} grossesse (1940) : fille vivante née spontanément à terme. B. S. actuelle.

2^e grossesse (1941) : fille vivante née à terme. B. S. actuelle.

4^e grossesse (1942) : fille vivante née à terme. B. S. actuelle.

5^e grossesse (1943) : avortement à 3 mois. Traitement anti-syphilitique, malgré l'absence de tout signe sérologique.

6^e grossesse (1945) : fille vivante née à terme ; ictère apparu 3 heures après la naissance. Traitée par injections de plasma. Ultérieurement, prise de poids irrégulière. B. S. actuelle.

7^e grossesse (1946) : fille née à terme. B. S. actuelle.

8^e grossesse (1949) : avortement à 5 mois.

9^e grossesse (1950) : fille née trois semaines avant terme et décédée 3 heures après la naissance d'ictère avec ascite et foie hypertrophié. L'autopsie est pratiquée et un fragment de foie est envoyé au D^r Féroldi, qui nous a communiqué les coupes :

— Nombreux foyers hématopoïétiques. Aspect grêle des travées, cellules imprégnées d'un pigment brun, sclérose périportale, rares néo-canalicules biliaires. Capillaires radiés contenant de très nombreux érythroblastes.

— Colorations de Pearls : présence de pigment, Pearls positif intracellulaire ; à côté, pigment ocre biliaire, Pearls négatif.

Conclusion : Foie hématopoïétique d'Erythroblastose fœtale avec surcharge biliaire et surcharge pigmentaire ferrique.

Le 11-10-50 (après l'accouchement de cet enfant), des groupages sanguins sont pratiqués : M. B... : B Rh positif.

M^{me} B... : O Rh négatif.

Recherche d'agglutinines anti-Rh dans le sang maternel :

Milieu phys. : 1/4.

Milieu albx. : 1/8.

Recherche d'anticorps anti-B immunitaires : néant.

Conclusion : antagonisme Rhésus avec iso-immunisation responsable de la mort du dernier enfant.

10^e grossesse : D. R. 28-4-51 ; A. P. 8-2-52.

21-6-51 (1 mois 1/2 de grossesse) : taux des anti-Rh :

Milieu phys. : 1/4.

Milieu albx. : 1/512.

Entre dans le Service le 4-2-52.

Examen obstétrical : H. U. $\pm$ 31, présentation céphalique mobile, B. C. +.

Radio fœtale : fœtus bien constitué avec ossification normale.

Aucun signe ne permet de penser à un anasarque fœto-placentaire.

Examen généraux : négatifs, en particulier les réactions sérologiques de la syphilis.

Recherche d'anticorps anti-Rh : slide-test : positif.

Milieu phys. : 1.

Milieu albx. : 1/8.

Examen du sang du père : probabilité pour l'homozygotie D/D à 90 %.

Conclusion : Il y a discordance entre la quasi certitude d'une grossesse avec enfant Rh positif et le taux des agglutinines anti-Rh moins élevé au 8^e mois qu'au début de la grossesse.

Quoi qu'il en soit, il est indiqué de provoquer l'accouchement.

15-1-52 : Mise en place d'une bougie de Krause.

A 23 heures, forceps sur O. S. : garçon de 3.600 gr., de vitalité faible, présentant l'aspect classique de l'anasarque fœto-placentaire : ascite, foie et rate énormes. Purpura au niveau du cou.

L'enfant fait quelques mouvements respiratoires et meurt au bout de 5 minutes.

Placenta œdédié de couleur verdâtre : 970 gr.

Suites maternelles : simples.

Autopsie. — Centres nerveux : pas d'hémorragie méningée. L. C. R. fortement teinté en jaune.

Abdomen : ascite de 250 cc. très fortement teinté en jaune.

Foie énorme : 295 gr.

Rate volumineuse : 50 gr.

R. A. S. par ailleurs.

Signe de Wegner : négatif.

Examen histologique : D^{rs} Fournie-Gabriel.

Foie : Très hématopoïétique avec nombreux îlots formateurs d'érythroblastes ; Kupfférite ; cellules hépatiques en dégénérescence granuleuse et pigmentaire.

Poumon : Respiratoire avec alvéoles déplissés, mais à volume fonctionnel faible ; hémorragie intra-alvéolaire avec nombreux érythroblastes ; discret reflux hémorragique dans certaines bronches ; caillot fibrino-cruorique sans connexion avec le parenchyme ambiant bourré d'éléments nucléés (infarctus ?).

Rein : Congestion vasculaire et érythroblastose ; œdème péri-glomérulaire.

Surrénale : infiltrée d'éléments hématopoïétiques.

Placenta : Extrême densité du tissu villositaire qui est abondant ne ménageant que des fentes linéaires où circule le sang maternel. Grosses villosités et troncs villex scléreux, volume circulatoire considérable ; forte proportion d'éléments nucléés.

Conclusion : présence d'érythroblastose dans les vaisseaux villositaires.

V. — Les observations de mort du fœtus in-utero

OBSERVATION N° 34.

M^{me} L..., née P..., 26 ans.

Obs. Rég. Pathô. grossesse n° XII, page 124.

Cette observation est classée page... , à la suite de l'observation n° 2, à laquelle elle fait chronologiquement suite.

OBSERVATION 35

M^{me} V..., née Ch..., 43 ans

Obs. Maternité 1950, n° 2567.

IX geste. Suivie par le Professeur Pigeaud et le D^r Garmier.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : 1935. Avortement de 2 mois 1/2.

2^e grossesse : 1936. Acct. spontané à terme; fille 3.000 gr. b. s.

3^e grossesse : 1937. Acct. spontané à terme, fille 3.000 gr. b. s.

4^e grossesse : 1938. Avortement de mois 1/2.

5^e grossesse : 1938. Acct. spontané à terme, fille 3.000 gr. b. s.

6^e grossesse : 1940. Acct. spontané à terme, fille 3.000 gr. b. s.

7^e grossesse : 1944. Acct. spontané à terme, fille 3.000 gr. b. s.

8^e grossesse : 1948. Acct. spontané à terme, garçon décédé 24 h. après l'accouchement d'ictère grave avec syndrome hémorragique (purpura, hémorragies digestives).

9^e grossesse : D. R. 31 mars 1950. A. P. 10 janvier 1951.

En raison des antécédents, le P^r Pigeaud fait pratiquer les examens suivants : (28-6-50)

Groupage sanguin : M^{me} V... B III Rh —

M^r V... 0 IV Rh +

Recherche et titrage d'anticorps Rh irréguliers :

Le 14-10-50 : milieu phys. : présence 1/1

milieu albx. : présence 1/8

Le 2-12-50 : taux inchangé par rapport au dernier examen.

Le 27-12-50 : entre dans le service pour A. P. P.

Examen obstétrical :

H. U. = 28. Présentation du siège. B. C. non perçus.

Examen sanguin. Recherche d'anticorps anti-Rh :

Slide-test : présence.

Titrage : milieu phys. : 1
milieu albx. : 1/64

Le 28-12-50 : Bien que l'enfant soit mort pour « raisons de commodité » déclenchement du travail par la méthode de Hauch. Petite hémorragie au début du travail. Rupture spontanée des membranes.

A 1 h. 30 : grande extraction du siège pour arrêt de la progression. Fille de 2.400 gr. mort-née.

D. A. pour rétention prolongée du délivre : placenta 640 gr.

Examen du nouveau-né :

— Pas d'anasarque.

— Début de macération faisant penser que la mort remonte à quelques jours.

— Prélèvement du sang du cordon :

Groupe : O IV Rh +

Test de Coombs direct : très positif.

Formule : érythroblastose massive : 300 %

Vérification :

crâne : œdème cérébral important.

abdomen : hépatomégalie légère.

Splénomégalie importante.

Pas d'ascite.

Wegner : négatif.

La mère sort le 6-1-51, après des suites simples.

Examen histologique : D^r Fournie-Gabriel.

— Tissu cérébral : Vaso dilatation avec érythroblastose et mégalo-blastose intense dans les lumières vasculaires. En certains points effraction et effacement de la paroi vasculaire. Il ne reste que quelques rares noyaux endothéliaux. Très légers dépôts de pigment ocre au contact de ces zones hémorragiques. Sur un autre fragment : piqueté avec nombreux éléments nucléés.

— Rate : antolysée mais on peut encore admettre :

— effacement total d'éléments nucléés dans ce qu'il reste des vaisseaux de la pulpe blanche.

— hémorragie diffuse peut être autolytique.

— Foie : Etat d'autolyse avancée, beaucoup plus que dans la rate. Pas d'interprétation possible des lésions parenchymateuses, mais dans les lumières des vaisseaux porte, on retrouve cette intense érythroblastose. Il semble exister par ailleurs, dans ce qu'il semble rester des travées de Remak, de nombreux éléments de la lignée sanguine. Intense sclérose péri-portale.

OBSERVATION N° 36.

Cette observation est classée à la suite de l'observation 29, page... , à laquelle elle fait chronologiquement suite.

OBSERVATION N° 37.

M^{me} R..., née Th..., 40 ans.

Obs. Reg. Patho. n° XV, p. 42. Mat. obs. 1952, n° 2.109.

IV geste, entrant le 6-10-52 au service de la pathologie de la grossesse, envoyée par le P^r Pigeaud.

A. C. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : Acct. à terme. Garçon, 3.250 gr., b. s. Pas d'ictère.

2^e grossesse : 1946. Acct. à terme d'un macéré, retenu in utero un mois. 4.000 gr. Suites de couches : endométrite.

3^e grossesse : 1948 ; mal supportée (malaise général, asthénie), on fait alors des groupages sanguins :

Mme R..., O Rh — ; M. R..., O Rh +.

Acct à 8 mois d'un enfant de 4.000 gr., mort inutéro depuis 5 à 6 jours.

4^e grossesse : D. R. 10 février 1952 ; A. P., 20 novembre 1952. Grossesse bien supportée. La malade consulte le P^r Pigeaud début octobre, qui la fait entrer dans le service pour bilan complet.

Examen : H. U. = 30, O. I. G. amorcée, B. C. +.

1) *Obstétrical* : Radio fœtale : squelette normal. Fœtus en présentation céphalique.

Pg. 96/67 ; le 8-10-52 = 84/63.

2) *Examen hématologique* :

Groupage : M^{me} R... O IV Rh —.

M. R... O IV RH +.

Recherche d'agglutinines anti-Rh : pas d'agglutinines.

3) *Examens généraux* : négatifs. T. A. 14/10 ; Alb. 0.

Glycémie et glycosurie : normales.

Examen somatique négatif, B. W. négatif.

En conclusion : Antagonisme Rh sans iso-immunisation actuellement décelable. Il est logique d'attribuer les accidents obstétricaux antérieurs à cette incompatibilité Rhésus. De toute façon, on fera accoucher la malade 15 jours avant terme, même si les nouveaux examens pratiqués à ce moment sont négatifs.

La malade est renvoyée chez elle le 9 octobre. Reviendra le 3 novembre pour mise en travail par bougie Krause.

A partir du 17 octobre, les mouvements actifs du fœtus sont moins bien perçus par la mère et plus du tout depuis le 22 octobre. Entre dans le service le 24 octobre 1952.

Examen obstétrical : H. U. = 32. Présentation céphalique B. C. = 0.

Radio fœtale : signe de Spalding très net.

Rana-réaction : positive avec 2 cc., 1 cc., 1/5 cc., 1/10 cc. de sang.

Frottis vaginal : frottis de grossesse évolutive sensiblement normal avec cellules naviculaires en amas : I E < 1 %.

I E 7 %.

Nombreux polynucléaires. Flore microbienne abondante. Ce frottis ne signe pas le déséquilibre endocrinien qui doit exister si la mort fœtale est bien réelle.

Examen hématologique : Prothrombine : 97 % ; Fibrinogène : normal. Dosage d'agglutinines anti-Rh : Présence à 1/4 (anticorps incomplets).

Conclusions : iso-immunisation anti-Rh.

Le 26 octobre 1952, à 17 heures, déclanchement spontané du travail ; accouchement d'une fille mort-née de 3.400 gr. Placenta : 760 gr. On conseille à la malade de s'abstenir de toute nouvelle grossesse.

Examen histologique : Dr Fournie-Gabriel.

Placenta : De rétention manifestement afonctionnel au point de vue de l'hématose. Sclérose péri-vasculaire dans les troncs villeux. Lumières vasculaires virtuelles.

Du point de vue hormonal : trophoblaste presque uniquement syncytial en voie de dégénérescence pycnotique ; très peu d'éléments Langhansiens.

Cordon : Les vaisseaux ont un aspect de stase, gros phénomènes et dégénérescence pariétale du type autolytique. Les lumières sont encombrées de caillots adhérents à ce qu'il reste de la paroi. Les caillots sont constitués d'éléments blancs mono et polynucléés, d'hématies et de nombreuses cellules à petits noyaux très denses et dénégératifs qui pourraient être des érythroblastes.

OBSERVATION N° 38.

M^{me} P..., née P..., 43 ans.

Obs. Maternité 1952, n° 2.148.

IX geste ayant suivi les consultations du service, entrant à terme pour accoucher.

A. P. 1 ^{re} gros. : 1931	}	5 accts à terme spontanés, enfants en b. s.
2 ^e gros. : 1932		
3 ^e gros. : 1933		
4 ^e gros. : 1936		
5 ^e gros. : 1938		
6 ^e gros. : 1942. Avortement à 4 mois 1/2. Curage transfusion.		
7 ^e gros. : 1944. Avortement à 1 mois. Phlébite pelvienne et septicémie post-abortion.		
8 ^e gros. : Enfant mort-né (forceps, 4.500 gr.).		
9 ^e gros. : D. R. 18 janvier 1952.		

A. P. 28 octobre 1952.

Suit les consultations du service.

5-7-52 : grossesse de 6 mois env. B F., B C +.

T A 15/9 ; Alb. 0 ; B W = 0.

Enormes cicatrices d'ulcères variqueux au M. I.

8-9-52 : HU = 35. Tête mobile. B C à droite.

Hydramnios.

Entre en salle de travail le 31-10-52.

Examen : HU = 36. Présentation céphalique mobile, dos à droite.

BC non perçus.

T. V. Col à 5 cm. Membranes intactes.

A 17 heures : dilatation complète et arrêt de la progression depuis plus d'une heure. La présentation céphalique étant toujours mobile, les membranes intactes, l'utérus et les parties molles très souples, on décide de terminer par version bien que l'enfant soit mort.

Version podalique par manœuvres internes permettant d'extraire un enfant macéré de 5.000 gr.

Délivrance artificielle. IPacenta : 740 gr.

Nouveau-né de sexe féminin, macéré de 2 à 4 jours : larges plaques sous-épidermiques. Fonte purulente de l'œil.

Vérification. — Crâne : hémorragie méningée.

Thorax : poumons n'ayant pas respiré, congestifs.

Foie : volumineux, 215 gr.

Wegner : négatif.

Etant donné la mort du fœtus in utero, diverses recherches sont pratiquées : B W négatif.

Glycosurie : négative.

Groupage sanguin : A 2 rh —.

Recherche d'anticorps anti-Rh le 7-11-52 : Slide test : positif.

Titrage : milieu phys. 1.

milieu albx. 1/32.

Donc : iso-immunisation anti-Rh.

OBSERVATION N° 39.

M^{me} S. A..., née M..., 30 ans.

Obs. Maternité 1953, n° 617.

III geste, ayant suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : 1^{re} grossesse : 4 août 1943. Acct. par forceps. Garçon, 3.150 grammes.

2^e grossesse : 5 mai 1946. Acct. par forceps. Fille, 4.100 grammes.

3^e grossesse : D. R. 25 juillet 1952 ; A. P. 5 avril 1953.

Suit les consultations du Service. Consulte deux fois en mars :

11-3-53 : H. H. = 34. Volume ovulaire important. Tête fœtale grosse et mobile ; B C +. Radio fœtale : fœtus unique.

T. A., 15-5-8 ; Alb., 0.

18-3-53 : H. U. = 34. Présentation céphalique, B C +.

L'examen clinique et radiopelvimétrique montre qu'il s'agit d'un bassin aplati pur de 9,5 de D. U. de bon pronostic.

25-3-53 : entre dans le Service.

Examen : H. U. = 47 ; Hydramnios à marche rapide. Radio fœtale : fœtus unique sans malformation avec squelette très ossifié.

T. V. col effacé et dilaté à 4 cm.

28-3-53 : Début des douleurs à 5 h. Les B. C. fœtal ne sont plus perçus.

A 18 h. 30, arrêt de la progression en O I D T. Bien que l'enfant soit mort, on préfère une application de forceps à une craniotomie. Extraction d'un garçon de 3.500 gr. mort-né et macéré.

Placenta blanchâtre et délavé de 1.250 gr.

En raison de la mort du fœtus in utéro en fin de grossesse, les recherches suivantes sont effectuées chez la mère :

B W, K, M, : négatifs.

Groupage sanguin. — Mère : A₁ B rh —

Père : A₁ Rh +

Père : A₁ Rh +.

Phénotype : C/C d e, d'où génotype le plus probable : C D e.

—
C D e

Probabilité pour l'homozygotisme D/D à 0,98 environ.

Recherche d'anticorps anti-Rh dans le sang maternel (1-4-53) :

Anti-D : Slide-test : positif (+++).

Anti-C : Slide-test : négatif.

Titrage de l'anticorps anti-Rh : milieu phys. 0.

milieu albx. 1/1.024.

Conclusion : Iso-immunisation anti-Rh de taux élevé suffisant à elle seule à expliquer la mort du fœtus in utero.

La mère quitte le service le 7-4-53 après suites simples.

Autopsie : Ascite hémorragique avec granulations jaunes sur le péritoine. Foie normal, 130 gr., rate un peu hypertrophiée, 20 gr.

Taches jaunes sur péricarde et plèvre.

Wegner : positif.

Par ailleurs : R. A. S.

Examen histologique (Dr Fournie-Gabriel), N° 968.

Cordon : effacement et nécrose des parois vasculaires. Oblitérations des lumières par des caillots hématiques denses très riches en éléments de la lignée érythroblastique. Les proliférations intinales, remaniant sur leurs bords ces caillots, ne peuvent être qu'antérieures à la mort fœtale.

Il s'agirait d'une thrombose du cordon.

Placenta : afunctionnel pour l'hématose.

VI. — Observations diverses

OBSERVATION 40

M^{me} G..., née C..., 24 ans

Obs. Mat. 1951, n° 1012.

III geste

1^{re} grossesse : 1948. Avortement spontané à 3 mois.

2^e grossesse : 1949. Avortement spontané à 5 mois.

3^e grossesse : D. R. 6 août 1950. A. P. 16 mai 1951.

Hospitalisation au Pavillon J en oct. 50 : menace.

Pendant le 3^e et le 6^e mois : distilbène en solution (3 flacons) et lutocycline 50 mmg. jusqu'au 5^e mois soit 400 mmg.

27 avril 1951 : présentation du siège : V. M. E.

24 mai 1951 : O I G amorcée BC + P. M. résistantes.

Début du travail à 4 heures.

Fin dilatation : 16 heures. Expulsion 1 h. 30 en O. P.

Garçon 3.200 gr. Placenta : 820 gr.

25 mai 1951 : Ictère précoce apparu moins de 24 h. après la naissance.

30 mai 1951 : Au cours des examens systématiques on trouve :

Mère : B Rh —

Enfant : B Rh +

L'examen de l'enfant est entièrement négatif, pas d'hypertrophie du foie ni de la rate. Ictère précoce.

Numération : G. R. 5.100.000

G. B. 10.000

Erythroblastes : 0

Test de Coombs : positif

Examen sanguin de la mère :

Titrage des anticorps anti-Rh dans le sérum

en milieu phys. 1/8

en milieu albx. 1/32

Recherche des anticorps anti-Rh dans le lait

Slide-test : avec des globules O Rh + milieu albumineux bovin : néant.

Test de Coombs indirect : avec des globules O Rh + : positif.

Titrage des anticorps anti-Rh dans le lait

en milieu phys. : 1/8

en milieu albx. : 1

31 mai 1951 : On doit donc conclure à l'existence d'une iso-immunisation sans anémie, avec possibilité de lésions directes du tissu hépatique. Il est prudent de cesser l'allaitement. La mère et l'enfant sortent au 9^e jour. L'enfant est au lait Guigoz. Il pèse : 3,260 gr. et va bien.

Suites éloignées : revu le 27-3-54.

Bronchite à 1 mois. Fièvre aphteuse à 13 mois.

A tenu sa tête à 3 mois. Assis à 6 mois.

Développement psycho-moteur sensiblement normal. A noter mauvaise dentition et petite dystrophie (pied plat, phimosis, ectopie).

OBSERVATION 41

M^{me} T..., née B..., 30 ans

Obs. Maternité 1951, n° 1707.

II geste

1^{re} grossesse : 1950. Avortement spontané de 2 mois 1/2.

2^e grossesse : D. R. 20 novembre 1950. A. P. 30 août 1951.

Suit les consultations du Service. Grossesse normale.

Entre le 3 sept. 51 en salle de travail. Col dilaté à 3 cm.

O I G enagé. BC +

Expulsion à 4 heures du matin d'une fille vivante de 2.160 gr.

Placenta : 470 gr.

Etant donnée la débilité de l'enfant : K Thrombyl, Solurutine, mise en couveuse.

Des examens systématiques sont alors pratiqués :

Groupes sanguins : mère : O Rh —

père : A Rh +

enfant : O Rh +

Radio : pas d'ostéochondrite.

Recherche d'anticorps anti-Rh :

Slide-test : (milieu albumineux) vis-à-vis de globules O Rh + et O Rh — en série : présence (+)

Titrage anti-Rh :

milieu phys. : 1/2

milieu albx. : 1/4

Conclusion : iso-immunisation anti-Rh

L'enfant est allaité artificiellement. Au 7^e jour pesant 2.100 gr. il sort de couveuse, et sort au 15^e jour allant bien, pesant 2.500 gr.

Le 3-12-51 : nouvelle recherche et titrage d'anticorps anti-Rh : taux identique à celui de l'examen précédent.

En août 1953 : l'enfant pèse 8 kg. (à 2 ans) sans autres signes d'anomalies.

3^e grossesse (observation 25) : D. R. 15 février 1953. A. P. 25 novembre 1953. Suit les consultations du Service.

Etant donnés les antécédents, un traitement à base d'extraits de foie et d'œstrogènes est donné à partir du 6^e mois.

23-6-53 : Absence d'anticorps anti-Rh

3-8-53 : Titrage anti-Rh (avec globules C/c DE)

milieu phys. 0

milieu albx. 1/4

Titrage anticorps anti A = normal.

Donc, l'iso-immunisation a retrouvé au cours de la grossesse actuelle, le taux qu'elle présentait après le dernier accouchement.

28-10-53 : Pas de modification du taux des agglutinines anti-Rh. On envisagera par prudence, l'accouchement 15 jours avant terme.

La gestante ne consulte pas jusqu'au terme. Entre en salle de travail à terme, le 24-11-53.

Accouche spontanément en O. P. à 3 h. 30 d'un garçon de 2.720 gr. Placenta : 610 gr.

Examen de l'enfant à la naissance :

— Paraît normal. Foie et rate non perceptibles. Pas d'ictère.

— Groupage : A Rh +

— Test de Coombs : légèrement positif (à la limite)

— G. R. 5.230.000. Erythroblastes : 0

25-11-53 : à 15 h. (36 h. après la naissance) très léger reflet icté-

Taux de bilirubine : 13 mmg. %

rique.

27-12-53 : G. R. 5.050.000 Erythroblastes : 1 %

2-12-53 : G. R. 3.900.000 — : 3 %

7-12-53 : G. R. 3.390.000 — : 0

Recherche d'anticorps anti-Rh dans le lait maternel : néant. Mère et enfant sortent le 7 décembre. L'enfant pèse 2.980 gr. Etat satisfaisant en dehors de l'anémie. Bonne vitalité. Allaitement artificiel.

En somme : maladie hémolytique du nouveau-né avec très léger ictère, suivie d'une anémie bénigne du type Lelong et Joseph.

Suites éloignées :

Revus le 20 mars 54 :

— Louis né le 24-11-53 : va bien, non pesé.

— Monique née en 1951 : allaitement artificiel. A tenu sa tête à 3 mois, s'est assise à 6 mois, a marché à 16 mois. Premières dents : 1 an.

Examen psychique : subnormal (2 ans-2 ans 1/2 ; physique : 10 kg. Taille 84 cm.

Hypotrophie staturo-pondérale considérable.

Examen clinique : négatif.

La mère est débile mentale.

OBSERVATION N° 42.

M^{me} P..., née G..., 38 ans.

Obs. 1950, n° 1.176. Reg. Patho. XI, p. 199.

XII geste entrée le 1-6-50 au service des expectantes.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. médicaux : Eléphantiasis du M. I. droit qui serait aparù à la suite d'une infection cutanée.

obstétrical : 1 avortement en 1942.

10 accouchements normaux (1928, 1936, 1937, 1938, 1939, 1941, 1943, 1945, 1947, 1948) à terme d'enfants vivants, le plus gros pesant 4 kg., dont l'un mort à 3 ans 1/2 de tétanos (celui né en 1943) ; un mort à 13 jours, sténose pylore (né en 1947).

A. noter que depuis 1948, un traitement au Muthanol a été pratiqué et depuis repris à chaque grossesse.

Grossesse actuelle : D. R. 7août 1949. A. P. 17 mai 1950.

Au 6^e mois : examen obstétrical normal ;

T. A. 16/9, B. W. négatif, Alb. 0.

A l'entrée : le 1-6-50 :

T. A. 20/13,5.

H. U. = 32, O. I. G. fixée, B. C. +.

Eléphantiasis de la jambe droite. Œdèmes importants des membres inférieurs.

Alb. 0.

Examen biologique : Cyto-urinaires, R. A. S.

Urée, protéines normaux.

B. W., K. M. : négatifs.

Groupage sanguin : A II Rh —.

Dans les jours suivants, la T. A. se stabilise autour de 16/10.

Le 5-6-50 : la malade ne perçoit plus les mouvements actifs du fœtus. Les B. C. fœtal ne sont plus perçus.

La T. A. baisse à 13 le lendemain.

Déclanchement spontané du travail le 9-6-50.

Acct. à 18 h. 20 en O. P. Dystonie des épaules.

Expulsion d'un fœtus macéré de 4.800 gr. dont la tête est disloquée.

Placenta : 800 gr.

— Groupage sanguin du mari : A II Rh +.

— Groupage des cinq filles P... : A II Rh +.

— Recherche des agglutinines dans le sang de la mère :

• Méthode ordinaire : 0.

Méthode des conglutinines : présence.

Il existe donc, de façon certaine des anticorps incomplets anti-Rhésus. La mort du fœtus in utero est-elle à mettre sur le compte :

— d'une syphilis insuffisamment traitée ;

— d'une néphropathie gravidique ;

— d'une grossesse prolongée ;

— de l'iso-immunisation Rhésus.

Autopsie :

Pas de malformation.

Pas d'anomalies macroscopiques.

1^o) Frottis. — Foie : dépôts argentophiles ;

Pas de tréponèmes.

Rate : idem.

2^o) Examen histologique. — Foie : autolysé.

Rate : autolysée.

Placenta : Sclérose considérable des

trons villeux de 1^{er} et de 2^e ordre et même du stroma des fines villosités. Ce stroma est souvent avasculaire. Il existe dans l'ensemble des dispositifs vasculaires des lésions d'endartérite et de mesarterite allant jusqu'à l'obstruction des lumières. Les veines sont, par contre, congestives et leur lumière ectasique. La fibrine canalisée est extrêmement abondante, engainant les villosités d'un manchon continu encore assez loin dans la strie de Nitabuch.

De rares éléments d'allure érythroblastique ont été retrouvés, mais seulement dans les lacs intervilloux. Le sang fœtal ne semble pas en contenir en quantité anormale.

L'examen histologique est impuissant à confirmer ou à infirmer l'érythroblastose. Il ne peut que mettre en évidence les grosses lésions placentaires qui sont habituellement retrouvées dans les senescences ou les placentas albuminuriques.

LES OBSERVATIONS DE MALADIE HEMOLYTIQUE PAR ANTAGONISME DU SYSTEME A.B.O.

I. — Les observations d'ictère bénin précoce

OBSERVATIONS N^{os} 43, 44.

M^{me} Ch..., née Ch..., 30 ans.

Obs. Maternité 1951, n^o 96.

IV geste.

1^{re} grossesse : 1944. Acct. normal à terme, garçon vivant, 3.700 gr.

2^e grossesse : 1948. Acct. normal à terme, fille vivante, 3.000 gr.

Ictère à la naissance, jette la tête en arrière (ictère nucléaire),
décédé à 3 mois d'hémorragie méningée.

3^e grossesse : 1949. Grossesse arrêtée au 3^e mois avec expulsion
5 mois après (au 8^e mois), d'un œuf mort.

4^e grossesse : D.R. 27 avril 1950. A.P. 7 février 1951.

Grossesse suivie par le D^r Dollet, de Tarare.

Etant donnés les antécédents, des examens hématologiques sont
pratiqués au cours de la grossesse.

17-10-50 (5^e mois) :

Groupages sanguins : mère O IV Rh +
 mari A II Rh +
 1^{er} enfant . A II Rh +

Titrage de l'anticorps anti-A :

Sur le sérum brut : milieu phys. 1/131.072

5° — albx. 1/130.072

37° — phys. 1/1.024

— albx. 1/2.048

Après élimination des agglutinines :

5° milieu phys. 1/64

— albx. 1/2.048

37° — phys. 1/32

— albx. 1/1.024

Titration de l'anticorps anti-B :

Sérum brut :	5°	milieu phys.	1/4.096
		— albx.	1/1.024
	37°	— albx.	1/128
		— albx.	1/256

Après élimination des agglutinines :

	5°	milieu phys.	1/16
		— albx.	1/32
	37°	— phys.	1/16
		— albx.	1/32

Conclusion : Immunisation anti-A irrégulière avec titre très élevé et présence de l'anticorps anti-A sous forme incomplète (titre plus élevé en milieu albx. qu'en milieu phys. après élimination des agglutinines).
Optimum thermique : 5°.

11 décembre 1952 (7^e mois) :

Titration de l'anticorps anti-A :

Sérum brut :	5°	milieu phys.	1/128
		— albx.	1/128
	37°	— phys.	1/128
		— albx.	1/64

Après élimination des agglutinines :

	5°	milieu phys.	1/32
		— albx.	1/32
	37°	— phys.	1/16
		— albx.	1/32

Titration de l'anticorps anti-B :

Sérum brut :	5°	milieu phys.	1/256
		— albx.	1/512
	37°	— phys.	1/128
		— albx.	1/64

Après élimination des agglutinines :

	5°	milieu phys.	1/32
		— albx.	1/32
	37°	— phys.	1/16
		— albx.	1/16

L'anticorps anti-A a perdu les caractères anormaux d'anticorps immunitaire qu'il présentait le 17-10-50, et qui semblent, par conséquent, être attribués à la précédente grossesse.

14-1-51 (soit 3 semaines avant terme) :

Titration de l'anticorps anti-A :

Sérum brut :	5°	milieu phys.	1/1.024
		— albx.	1/1.048
	37°	— phys.	1/1.024
		— albx.	1/1.024

Après élimination des agglutinines :

5°	milieu phys.	1/16
	— albx.	1/512
37°	— phys.	1/16
	— albx.	1/256

Titration de l'anticorps anti-B :

Sérum brut :	5°	milieu phys.	1/256
		— albx.	1/256
	37°	— phys.	1/64
		— albx.	1/64

Après élimination des agglutinines :

5°	milieu phys.	1/4
	— albx.	1/8
37°	milieu phys.	1/4
	— albx.	1/8

Anticorps anti-A du type immunitaire sous une forme incomplète, optimum thermique indifférent.

Dans ces conditions, le développement fœtal étant suffisant : (H. U. = 30, O. I. D. B. C. +), un A. P. P. est décidé : introduction d'une bougie de Krause le 15-1-52, à 11 h. 30.

Début du travail à 13 h.

Expulsion en 5', à 16 h. 35 en O. P. d'un garçon de 3.100 gr., vigoureux. Placenta : 560 gr.

A 18 h. 30, on pratique des *examens hématologiques du nouveau né*. Groupe A II.

Test de Coombs direct : négatif.

Formule : P N :	53	Mono :	7
B :	1	Myelo Neutro :	11
E :	7	Metamyelo neutro :	4
Lympho :	6	Promyelo neutro :	5
MM	6	Erythro ortho :	2 %

Dans les 24 premières heures, apparition d'un ictère du type précoce.

16-1-52 : Foie et rate perceptibles sans hypertrophie véritable. L'ictère est très foncé.

A 15 h. :	P N	58	Myelo neutro :	4
	E	2	Métamyelo neutro :	7
	B	1	Erythro ortho :	1 %
	L	3		
	MM	9		
	Mono	14		

18-1-51 : *Titration des anticorps du colostrum :*

1°) Anti-A :	= colostrum brut :	5° milieu phys.	1/1.024
		— albx.	1/1.024
		37° — phys.	1/512
		— albx.	1/256

= après élimination des agglutinines :

5° milieu phys. 1/32

— albx. 1/32

37° — phys. 1/32

— albx. 1/32

2°) *Anti-B* : = colostrum brut : 5° milieu phys. 1/64

— albx. 1/32

37° — phys. 1/64

— albx. 1/16

= après élimination des agglutinines :

5° milieu phys. 1/16

— albx. 1/8

37° — phys. 1/16

— albx. 1/8

Présence à un taux important des anticorps anti-A et anti-B, dans le colostrum. Etant donné le groupe A de l'enfant, l'ictère précoce qu'il a présenté, le chiffre de G. R. à 3.700.000, ce taux nous paraît devoir contre-indiquer l'allaitement maternel.

20-1-51 : Enfant va bien. Ictère en voie de régression. On ne sent plus ni le foie, ni la rate.

G. R. : 3.700.000 ; Erythroblastes : 1 %.

Suppression de l'allaitement maternel, l'enfant est mis à l'allaitement artificiel.

Au 12° jour, la mère et l'enfant sortent. Ce dernier est en bon état. L'ictère a disparu. Poids : 3.120 gr. Courbe satisfaisante.

5° grossesse : D. R. 25 sept. 52. A. P. 5 juillet 53.

Grossesse suivie par le Dr Magnin. Des dosages d'agglutinines sont pratiqués.

20 avril 53 (à 6 mois 1/2 de grossesse) :

Titrage de l'anticorps anti-A : sérum brut : milieu phys. 1/152

— albx. 1/1.024

Après élimination des agglutinines : milieu phys. 1/32

— albx. 1/1.024

28 mai 53 (à 7 mois 1/2 de grossesse) :

Anti-A : sérum brut : milieu phys. 1/1.024

— albx. 1/1.024

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/16

albx. 1/64

9 juin 53 (à 8 mois de grossesse) :

Anti-A : sérum brut : milieu phys. 1/512

— albx. 1/256

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/16

— albx. 1/64

En conclusion : l'anticorps anti-A présentait un caractère hyper-immunitaire en avril, ce caractère était moins marqué en mai. En juin, cet anticorps a pris un caractère banal.

Dans ces conditions, pas d'A.P.P. pour l'instant. Expectative.

Le 16 juin, soit 15 jours avant terme, la gestante entre à la maternité en travail.

H. U. = 33, O. I. G. amorcée, B. C. +.

20 juin 53 : expulsion à 14 heures en O. P. d'une fille pesant 3.300 gr.
Placenta : 600 gr.

Examen du nouveau-né :

— Clinique : Rate perçue à peine augmentée de volume ;
Foie normal ;
Bonne vitalité.

— Examen du sang : Groupage : A rh +.

Test de Coombs direct : négatif.

G. R. 6.000.000.

Formule : Métamyelo : 4. Erythroblastes : 4 %.

P N : 77

E : 4

L : 1

G L : 2

Mono : 12

Bilirubine (H. V. D. B.) : directe : 0

totale : 13 U. = 6,4 mmgr. %.

Dans les heures qui suivent, l'enfant présente un ictère discret. Le sérum du sang du cordon est jaune. Par ailleurs, le sang de l'enfant présente des signes d'auto-agglutination.

Dans ces conditions, on pratique une E. S. T.

Soustraction : 400 cc. } Voie ombilicale.

Injection : 425 cc. } G. R. O et plasma A.

bien supportée par l'enfant.

23 juin 53 : le nouveau-né présente une teinte jaune-orangé assez marquée. Il est mou, mais éveillé.

Pas de troubles neurologiques apparents.

La rate n'est plus perçue.

G. R. : 5.430.000 ; Erythroblastes : 2 %.

24 juin 53 : G. R. 4.690.000.

Formule P N 51 Erythroblastes : 0

E 3

L 22

MM 10

29-6-53 : G. R. 5.140.000.

30 juin 53 : L'enfant n'est pratiquement plus jaune, pas de signes nerveux.

Examen du lait maternel : Titrage de l'anti-A :

Lait brut : milieu phys. 1/128

— albx. 1/64

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/8

— albx. 1/4

Présence d'agglutinines anti-A dans le lait. Dans ces conditions, l'enfant a été mis à l'allaitement artificiel.

Mère et enfant sortent le 30 juin.

L'enfant pèse 3.380 gr. Etat satisfaisant.

Suites éloignées : revus le 27-3-54.

Marc, né en 1951 : développement psycho-moteur normal.

Chantal, née en 1953 : développement psycho-moteur normal.

Examen somatique négatif.

OBSERVATION N° 45.

M^{me} P..., née *G...*, 21 ans.

Obs. Maternité 1953, n° 476.

Il geste, ayant suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

1^{re} grossesse : normale. Acct. à terme, le 3 août 1951. Forceps. Enfant 4.600 gr., ayant présenté un ictère idiopathique après 48 heures ; b. s.

2^e grossesse : D. R. 24 mai 1952 ; A. P., 4 mars 1953.

A suivi les consultations du service, grossesse normale.

Le 8 mars 1953 : Acct. spontané en O. P. à 11 heures, d'une fille vivante de 3.700 gr., présentant une hernie ombilicale congénitale.

D. A. pour hémorragie. Placenta : 620 gr.

Le 9 mars 1953 : Apparition d'un ictère chez le nouveau-né, apparu après un peu plus de 24 heures, mais avant 48 heures.

Examen de l'enfant : foie et rate non perceptibles.

Groupage : A Rh +.

Numération : G. R. 6.080.000.

Test de Coombs : négatif.

Erythroblastes : 0.

Examen sanguin de la mère : Groupage : O Rh +.

Titrage de l'anticorps anti-A :

Sérum brut : en milieu phys. 1/128

— albx. 1/256

Après élimination des agglutinines : en milieu phys. 1/28

— albx. 1/128

En conclusion : Il s'agit d'un *ictère bénin précoce du nouveau-né*, en relation avec une *iso-immunisation anti-A* entre mère et enfant, signée par la présence d'un anticorps anti-A hyper-immunitaire dans le sérum maternel (forme incomplète).

Recherche de l'anticorps anti-A dans le lait :

Lait brut : en milieu phys. : 1.

en milieu albx. : 0.

Le taux de l'anticorps étant très faible dans le lait, on poursuit l'allaitement maternel, mais sous surveillance d'une anémie secondaire possible.

14 mars 53 : G. R. 5.490.000.

18 mars 53 : L'ictère a duré 3 à 4 jours, puis a complètement disparu. Rate non perçue.

L'enfant est montré au P^r Guilleminet, en raison de la hernie ombilicale. Il portera un bandage et sera revu à 4 ans.

A la sortie, l'enfant pèse 3.800 gr. Courbe de poids satisfaisante. Allaitement maternel poursuivi sous surveillance.

Suites maternelles : simples.

On recherche un diabète, étant donné que le premier enfant pesait 4.600 gr., mais ces recherches sont négatives.

Une numération montre une anémie (en relation avec l'hémorragie de la délivrance) que l'on traite par les hématopoïétiques.

Départ le 18 mars en bon état.

Suites éloignées : revue le 20 mars 1954.

L'enfant a tenu sa tête à 3 mois. S'est assise à 5 mois 1/2.

Premières dents à 7 mois. Commence à se tenir sur ses jambes.

Développement moteur : normal.

Développement psychique : test de Borel-Maisonny : 15 mois.

Examen viscéral gros bébé soufflé.

hernie ombilicale.

OBSERVATION N° 46.

M^{me} C..., née P..., 26 ans.

Obs. Maternité 1953, n° 478.

III geste, ayant suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : 1945. Acct. normal à terme. L'enfant présente un ictère physiologique apparu après 48 heures. Bonne santé actuelle.

2^e grossesse : 1946. Acct. normal à terme. L'enfant présente un ictère physiologique. Nourri au sein jusqu'à un mois, à ce moment là, la courbe de poids était stationnaire. L'allaitement artificiel a entraîné une prise de poids rapide.

3^e grossesse : D. R. 25 mai 1952 ; A. P. 5 mars 1953.

Le 8 mars 1953 : Acct. spontané à terme en O. P. d'un garçon, 3.600 grammes, vigoureux. Placenta : 800 gr.

Le 10 mars 1953 : l'enfant présente un ictère ayant débuté 24 h. après la naissance.

— *Examen de l'enfant* : clinique : foie et rate non perçus.

l'enfant tête bien.

sanguin : Groupage : A B Rh +

Test de Coombs direct : négatif.

G. R. 5.510.000.

Erythroblastes : 0

— *Examen sanguin de la mère* : Groupage : A 1 Rh —

— Recherche d'agglutinines : anti-Rh : négative (Slide-test).

— Titrage de l'anticorps anti-B :

Sérum brut : milieu phys. 1/256

— albx. 1/256

Après élimination des agglutinines : — phys. 1/4

albx. 1/128

En conclusion : Ictère bénin précoce du nouveau-né, par iso-immunisation anti-B fœto-maternelle, signée par la présence de l'anticorps anti-B dans le sang maternel, du type hyper-immunitaire (anticorps incomplet).

Le 16 mars 1953 : recherche des agglutinines anti-B dans le lait ; présence faible au taux de : en milieu phys. 1.

en milieu albx. 0.

Comme la mère a peu de lait, on conseille le sevrage.

Le 18 mars 1953 : l'enfant a bon aspect, mais garde un ictère notable. Rate non perçue. Foie très débordant, nettement perceptible. Sortie le 18 mars de la mère et de l'enfant. Celui-ci pèse 3.600 gr. Bonne courbe de poids. Allaitement artificiel.

Suites éloignées : revu le 21 mars 54.

A tenu sa tête à 3 mois. Assis à 8 mois. Premières dents à 8 mois 1/2. Commence à se tenir sur ses jambes.

A toujours présenté des troubles digestifs d'origine hépatique ; quelques épisodes rhino-pharyngés.

Examen : Enfant intéressé par ce qui se passe autour de lui.

Regard vif et intelligent.

Test de Borel-Maisonny : un an-quinze mois.

Examen viscéral : tache mongolique.

Cœur : R. A. S.

Foie et rate non perçus.

Réflexes normaux.

Hypotrophie pondérale : 8.200.

Conclusion : Développement moteur : normal.

Développement psychique très satisfaisant : enfant en avance sur son âge.

OBSERVATION N° 47.

M^{me} V..., née B..., 30 ans.

Obs. Reg. Patho. grossesse XV, p. 154.

Obs. Mat., n° 514.

IX geste, ayant suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. Arthrite sacro-iliaque depuis plusieurs années.

1^{re} grossesse : 1945. 1 avortement de 2 mois 1/2.

2^e grossesse : 1946. 1 acct. spontané à terme. Fille 3.000 gr., b. s.

3^e grossesse : 1948. 1 acct. déclanché par Hauch à terme. Siège.

Expulsion spontanée. Mort de l'enfant à la 7^e heure.

4^e grossesse : 1949. 1 avortement à 2 mois 1/2.

5^e grossesse : 1950. 1 acct. provoqué 15 jours avant terme (bougie).

Acct spontané, 3.500 gr. Cyanose et mort rapide.

6^e grossesse : mai 1951. 1 avortement de 2 mois 1/2.

7^e grossesse : septembre 1951. Avortement de 2 mois 1/2.

8^e grossesse : 1952. 1 avortement de 2 mois 1/2.

9^e grossesse : D. R. 13 juin 1952. A. P. 23 mars 1952.

Consulte dans le service au 3^e mois de grossesse.

B. W K. M. négatifs.

Etant donnés les antécédents, la malade est hospitalisée au pavillon J, où des dosages de prénandiol et des frottis vaginaux sont pratiqués. Un traitement à base de vitamine E, de Progestérone et de Distilbène est institué. La malade revient consulter chaque mois.

5-1-53 : Groupage sanguin : M^{me} V... O IV Rh +.

M. V..., A1 B Rh +.

Recherche et dosage de l'anticorps anti-A :

Milieu phys. 1/64.

Milieu albx. 1/64.

Après élimination des agglutinines :

Milieu phys. 1/4.

Milieu albx. 1/8.

Donc, l'anticorps anti-A a un aspect normal non immunitaire. On ne dose pas les anti-B dont le taux évolue en principe parallèlement aux anti-A.

8-3-53 : La malade est hospitalisée au Service de la Pathologie de la grossesse.

Examen obstétrical :

H. U. = 32. Présentation céphalique mobile.

B. C. +. Bassin généralement rétréci de 10 cm. de D. U.

Radio fœtale : développement normal. Squelette bien ossifié.

Pg. 54/32. .

Examens généraux : Négatif.

Signes d'arthrite sacro-iliaque.

Alb = O. T. A. = 140-85.

Examen sanguin : Titrage de l'anticorps anti-A :

Sérum brut : milieu phys. 1/256.

milieu albx. 1/512.

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/16.
milieu albx. 1/512.

Donc, l'anticorps anti-A présente une activité nettement augmentée en milieu albumineux (forme incomplète), donc : iso-immunisation anti-A.

Etant donnés : — les antécédents de polymortalité infantile et le bassin rétréci ;

— l'iso-immunisation anti-A et anti-B ;

on pense qu'il s'agit d'un enfant particulièrement fragile et l'on décide de pratiquer une Césarienne 15 jours avant terme.

12-3-53 : Dosage des agglutinines anti-A : taux inchangé.

Dosage des agglutinines anti-B.

Sérum brut : milieu phys. 1/512.

milieu albx. 1/512.

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/1.

milieu albx. 1/128.

Donc, anticorps anti-A et anti-B de type immunitaire.

13-3-53 : Césarienne segmentaire basse. Incision transversale du S. I.

Fille vivante de 2.980 gr. Placenta : 250 gr.

Examen du nouveau-né à la naissance :

L'enfant ne présente pas de signes cliniques de maladie hémolytique. Foie et rate non perçus.

Groupage : B Rh +. Test de Coombes : négatif.

G. R. 5.120.000.

Formule : Erythrocytes, 5 %.

Sérum légèrement ictérique.

Bilirubine totale : 3,5.

H. V. D. B. indirect = 0,5.

Devant les antécédents, l'existence d'un anticorps anti-B immunitaire chez la mère, et le taux de bilirubine, on pratique une E. S. T. Veine ombilicale. Sang constitué par des hématies O en suspension dans du plasma A. B.

Saignée : 485 cc. ; Injection : 500 cc. (sans incident).

Apparition d'un ictère dans les heures suivantes. L'enfant va bien, est assez vigoureux.

17-3-53 : G. R. 4.840.000.

Erythrocytes : 0.

3-4-53 : G. R. 4.080.000.

Allaitement artificiel. Bonne courbe de poids.

Disparition de l'ictère.

Suites maternelles : simples.

Titrage des anticorps anti-B dans le lait :

Milieu phys. 1/128.

Milieu albx. 1/128.

Mère et enfant sortent le 6-4-53 en état satisfaisant (l'enfant pèse 3.350 gr.).

Revue le 26 avril 1954 :

Michelle a tenu sa tête à 3 mois.

S'est assise à 9 mois.

Premières dents à 7 mois.

Propreté : se mouille la nuit.

Oto-mastoïdite opérée le 6 août 53 (Pavillon U), otite en décembre 53.

Rayons U. V. pour retard d'apparition de la marche.

Examen : léger strabisme (œil gauche), adiposité.

Se tient bien assise, n'ébauche qu'à peine les mouvements de marche.

Préhension bonne et ferme.

Foie légèrement débordant.

Borel-Maisonny : un an à peine.

Bonne connaissance des parents, grand-parents et choses familiales.

S'intéresse à tout ce qui l'entoure.

Enfant remuante.

Poids : 11 kg. 500.

Taille : 76 cm.

Circonférence crânienne : 46 cm.

Conclusion : Psychisme à peu près normal. Pas très éveillée ; retard de la marche ; strabisme.

OBSERVATIONS N° 48.

M^{me} C..., née A..., 23 ans.

Obs. maternité 1953, n° 903.

1 geste n'ayant pas suivi les consultations du service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : R. A. S.

1^{re} grossesse : D. R., début août 1952.

A. P., mi-mai 1953.

Entre en salle de travail le 11-5-53.

Examen : H. U. : 31.

O. I. D. engagée.

B. C. +.

T. A. : 12,5/7.

Alb O.

Examen général négatif.

Extraction à 10 heures par forceps sur O. I. D. T. au 1/3 moyen de l'excavation d'un garçon de 3.300 gr. de bonne vitalité. Placenta : 650 gr.

Le 14-5-53 : Moins de 24 heures après l'accouchement, apparition chez le nouveau-né d'un ictère léger avec pâleur. La vitalité est satisfaisante. Foie et rate non perçus.

G. R. 4.330.000.

Erythroblastes, 20 %.

Test de Coombs négatif.

Groupage sanguin A Rh positif.

Examen sanguin de la mère : Groupe O IV Rh positif.

Titration d'anticorps anti-A : Sérum brut : milieu phys. 1/1.024.
milieu albx. 1/2.048.

Après élimination des agglutinines :
milieu phys. 1/8.
milieu albx. 1/128.

Conclusion : Il s'agit d'une maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité fœto maternelle A. O. avec présence d'anticorps anti-A du type immunitaire dans le sang maternel.

On décide une exsanguino-transfusion à titre de prophylaxie des complications nerveuses et en raison de la forte érythroblastose.

Exsanguino-transfusion : injection d'hématies de groupe O IV en plasma A. B.

Soustraction de 370 cc.

Injection de 420 cc. (sans incidents).

Le 15-5-53 : G. R. 4.900.000.

Erythroblastes, 2 %.

Le 16-5-53 : G. R. 5.180.000.

Erythroblastes, 1 %.

Le 24-5-53 : Enfant en excellent état, allaité artificiellement. Il pèse 3.420 gr. Courbe de poids satisfaisante.

Suites maternelles :

18-5-53 : *Titration de l'anticorps anti-A sur le lait* :

1) Lait brut : milieu phys. : 1/256.

milieu albx. : 1/128.

2) Après élimination des agglutinines : en milieu phys. : 1/16.
milieu albx. : 1/8.

Donc présence d'un anticorps anti-A complet à un taux inférieur à celui du sang.

26-5-53 : *Titration anticorps anti-A dans le sang* :

1) Sérum brut : milieu phys. : 1/32.000.

milieu albx. : 1/32.000.

2) Après élimination des agglutinines : milieu phys. : 1/512.
milieu albx. : 1/8.000.

Titration anticorps anti-A dans le lait : même taux que le 18 mai.

Mère et enfant sortent le 24 mai en état satisfaisant.

Les suites maternelles ont été simples.

Suites éloignées : renseignements fournis par lettre le 6 avril 1954 :

L'enfant mesure 77 cm., pèse 10 kg. 600.

Développement moteur normal.

N'a jamais été malade.

OBSERVATION N° 49.

M^{me} G..., née B..., 28 ans.

Obs. Maternité 1953, n° 1418.

VI geste ayant suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : 1947. Acct. sp. à terme, garçon 3.400 gr. Ictère au 3^e jour. Bonne santé actuelle.

2^e grossesse : 1948. Acct. sp. à terme, garçon 3.150 gr. Ictère physiologique au 3^e jour, b. s. actuelle.

3^e grossesse : 1949. Acct. sp. à terme, fille 3.400 gr., b. s. act.

4^e grossesse : 1950. Acct. sp. à terme, garçon 3.000 gr., b. s. act.

5^e grossesse : 1952. Acct. spontané à terme, fille 3.160 gr., b. s. actuelle. Ictère physiologique au 3^e jour.

6^e grossesse : D. R. 13 octobre 1952 ; A. P. 23 juillet 1953.

22-7-53 : à 12 heures, acct. spontané en O. P. d'un garçon de 3.150 gr. Placenta : 500 gr.

23-7-53 : Apparition d'un ictère franc, 20 heures après la naissance.

Examen clinique du nouveau-né : bon aspect ; foie et rate non perçus ; pas d'anomalie.

Examen sanguin du nouveau-né : Groupage : B Rh +.

Test de Coombs : négatif.

G. R. 4.190.000.

Erythroblastes, 11 %.

Dans l'après-midi, l'ictère devient plus foncé.

Groupage sanguin de la mère : O IV Rh +.

Recherche et dosage d'anticorps anti-B :

Sérum brut : milieu phys. 1/64.

milieu albx. 1/64.

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/4.

milieu albx. 1/4.

Etant donnés : — l'ictère précocose ;

— l'anémie légère avec érythroblastémie modérée, on fait une E. S. T. à 17 heures : Hématies O en suspension dans du plasma A. B. par la veine ombilicale.

Saignée laborieuse : 450 cc.

Injection : 500 cc. (sans incident).

24-7-53 : G. R., 5.530.000.

Erythroblastes, 1 %.

Au 6^e jour, l'ictère a presque complètement disparu.

Au 10^e jour, l'enfant va bien, pèse 3.350 gr. ; allaitement artificiel. Départ. Très léger subictère.

Suites maternelles : simples ; agalactie.

En conclusion : Ictère bénin précoce du nouveau-né avec antagonisme O. B. fœto maternel. Taux de l'anticorps anti-B peu élevé et sans caractère hyper-immunitaire actuel. Il serait intéressant de pouvoir suivre le taux de l'anticorps dans les mois à venir.

Malgré nos conseils, la mère n'est pas revenue pour les dosages d'agglutinines.

Revu le 29-3-54. Suites éloignées :

A tenu sa tête à 4 mois.

S'est tenu assis à 6 mois.

Premières dents : 5 mois.

Commencé à se tenir sur ses jambes.

Développement psycho-moteur normal.

Examen somatique : négatif.

OBSERVATION N° 50.

M^{me} G..., née V..., 27 ans.

Obs. Maternité 1953, n° 2.190.

II geste, suivie pendant la grossesse par le D^r Dumont.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : 1^{re} grossesse : 1952. Acct. spontané à terme : enfant vivant,
3.600 gr., b. s.

2^e grossesse : D. R. 25-1-53 ; A. P. 5-11-53.

Grossesse normale.

Entre le 7-11-53 à 2 h. 30, en salle de travail.

Accouchement à 9 h. 15 en O. P. d'un garçon de 3.250 gr., de bonne vitalité. Placenta : 700 gr.

8-11-53 : 24 heures après la naissance, apparition d'un ictère précoce peu foncé. Rate perceptible.

Groupage sanguin : — mère : O Rh +.

— enfant : A1 Rh +.

G. R. 4.840.000.

G. B. 38.400.

Formule sanguine : PN : 73 MM : 12

E : 7 M : 7

L : 1 myelo : 1

Hématies nucléées : 3

Il s'agit d'un ictère bénin précoce par antagonisme O A entre la mère et l'enfant. On fait titrer l'anticorps anti A dans le sang maternel, le 9-11-53.

— sérum brut : milieu phys. 1/1024

milieu albx. 1/512

— après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/16

milieu phys. 1/16

Titration de l'anticorps anti-A dans le lacto sérum :

milieu phys. 1/1024

milieu albx. 1/256

En conclusion : incompatibilité au facteur A entre mère et enfant.

L'anticorps anti-A maternel n'a pas de caractère immunitaire incomplet (le taux en milieu albumineux n'excède pas celui en milieu physiologique après chauffage) néanmoins il s'agit d'un anticorps de taux élevé, hémolysant les globules A jusqu'à 1/8 à 4°, en l'absence d'immunisation irrégulière, cet anticorps anti-A peut être considéré comme responsable de l'ictère bénin précoce présenté par l'enfant.

Anticorps anti-A du lait, au même taux que dans le sang.

Le 13-11-53 : G. R. 4.770.000. Pas d'érythroblastes.

Le 15-11-53 : l'enfant sort en bon état pesant 3.300 gr. Allaitement artificiel.

OBSERVATION N° 51.

M^{me} A..., née K..., 18 ans.

Obs. Maternité 1953, n° 2215.

II geste n'ayant pas suivi, au cours de la grossesse, les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : 1952. Acct. spontané à terme. Fille vivante 3.200 gr. b. s. actuelle. La mère a eu un abcès du sein.

2^e grossesse : D. R. 20 février 53. A. P. 30 novembre 53.

Acct. spontané le 10 novembre à 8 h. 30. Expulsion en O. P. d'une fille de 3.300 gr. Placenta 660 gr.

Au 2^e jour (avant 48 heures) : apparition d'un ictère qui va en s'accroissant. Foie et rate normaux.

Groupage : — enfant : A Rh +

— mère : O Rh +

Numération chez l'enfant : G. R. 4.240.000. Erythroblastes : 0.

Recherche des anticorps dans le sang maternel :

— anticorps irréguliers : néant.

Titration de l'anticorps anti-A :

Sérum brut : milieu phys. 1/128

— albx. 1/128

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/2

milieu albx. 1/64

Examen du lait maternel :

Recherche d'anticorps anti-A : positive (++)

Titration d'anticorps anti-A : milieu salin : 1/128

Conclusion : incompatibilité au facteur A entre mère et enfant. Anti-

corps anti-A de taux peu élevé, mais nettement immunitaire (sous forme incomplète, de taux plus élevé en milieu albumineux qu'en milieu salin après épreuve de chauffage).

Présence d'anticorps anti-A dans le lait au même taux que dans le sang. Cette iso-immunisation est responsable de l'ictère bénin précoce.

Le 19-11-53 : l'enfant va bien, l'ictère a disparu spontanément, la rate est un peu dure et nettement perceptible à l'inspiration. L'allaitement n'a pas été supprimé. On surveillera la possibilité d'une anémie secondaire qui conduirait à arrêter l'allaitement maternel.

Mère et enfant sortent. L'enfant pèse : 3.340 gr.

OBSERVATION N° 52.

M^{me} M..., née B..., 25 ans.

Obs. Maternité 1954, n° 211.

II geste ayant suivi les consultations du service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : 1^{re} grossesse : acct. spontané à terme le 22-10-48. Fille 2.600 gr. Ictère apparu après 48 heures. Allaitement artificiel (abcès du sein) bonne santé actuelle. Luxation congénitale diagnostiquée à 18 mois.

2^e grossesse : D. R. 22-4-53. A. P. 2-2-54.

Suit les consultations du Service.

Le 31-1-54 : à 1 h. 35 acct. spontané en O. P. garçon de 2.740 gr. Placenta : 640 gr.

Le 1-2-54 : apparition d'un ictère 18 heures après la naissance. Cet ictère est ce matin, très prononcé.

Examen clinique : négatif, foie et rate non perçus.

Examen sanguin : groupage : A Rh +

Test de Coombs : négatif

T. C. 8' 35"

G. R. 5.690.000. Erythroblastes : 0

Bilirubine : 50 mmg. %

Groupage maternel : O Rh +

Recherche d'anticorps Rh : négative.

Recherche d'anticorps anti-A : positive. On recherchera leur taux ultérieurement.

Etant donnés : 1) l'ictère précoce

2) l'antagonisme fœto-maternel O-A et la présence d'anticorps anti-A.

3) le taux élevé de la bilirubine du nouveau-né on décide une E. S. T.

18 heures : Sang : Globules O dans plasma AB

Soustraction : 400 cc.

Injection : 398 cc.

sans incident

Le 2-2-54 : L'enfant va bien, pas de rate.

G. R. 5.120.000 T. C. 4'50".

Le 3-2-54 : bilirubine : 18 mmg. %.

Le 4-2-54 : G. R. 4.950.000. Erythroblastes : 0.

Le 8-2-54 : G. R. 5.450.000.

Suites maternelles :

1-2-54 : Titrage des anticorps anti-A dans le sang maternel.

Sérum brut : milieu phys. 1/64

milieu albx. 1/32

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/4

milieu albx. 1/16

3-2-54 : Titrage des anti-A dans le lait maternel.

lait brut : milieu phys. 1/512

milieu albx. 1/128

lait chauffé : milieu phys. 1-64

/ milieu albx. 1/8

Conclusion : présence d'un anticorps anti-A dans le sang sans signe actuel d'iso-immunisation. Présence dans le lait d'un anticorps anti-A de taux élevé et sous forme complète.

9-2-54 : Titrage anti-A dans le sang maternel :

Sérum brut : milieu phys. 1/2048

milieu albx. 1/2048

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/16

milieu albx. 1/8

Titrage anti-A dans le lait : inchangé.

Conclusion : Le taux des anticorps anti-A s'est très nettement élevé dans le sang depuis l'accouchement, ils conservent encore leur forme d'agglutinines complètes.

Père : groupage : AB Rh +

Le 10-2-54 : mère et enfant sortent en bon état.

L'enfant pèse 2.840 gr. Allaitement mixte. Bonne courbe de poids. On surveillera l'apparition d'une anémie secondaire possible, auquel cas on arrêterait l'allaitement maternel.

Suites éloignées : Revu le 29 avril 1954.

Va bien, eczéma. Tient sa tête.

Allaitement artificiel, sevré à 1 mois 1/2 (agalactie).

Poids : 5.200 gr.

OBSERVATION N° 53

M^{me} P..., née ..., 30 ans

Obs. 1954, n° 474.

I geste n'ayant pas suivi les consultations du service, entrée dans le service le 2 mars 1954 au voisinage du terme.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : fixation utérine en 1952. Troubles hépatiques depuis 2 ans.
Colique hépatique il y a un mois, suivie d'ictère.

1^{re} grossesse : D. R. 25 mai 1953. A. P. 5 mars 1954.

Trace d'albumine au 8^e mois de grossesse ; crise vésiculaire et ictère léger au 8^e mois.

Le 5 mars 1954 : entre en travail.

H. U. = 32 O I D amorcée B C.

T. A. = 12/7 B. W. K. M. : négatifs.

Examens généraux : négatifs.

Accouchement spontané le 5 mars à 11 h. 45 en O. P.

Garçon vivant, légèrement cyanosé, oxygénothérapie.

Placenta : 590 gr.

Prothrombine (sang du cordon) : 45 %.

A eu 10 mmg. de synkavit au cours du travail.

Le 6 mars 1954 : L'enfant a un teint un peu jaune, moins de 24 heures après la naissance. Foie et rate non percus.

G. R. 4.270.000 Erythroblastes : 3 %

Formule : P. N. 70

Groupage : A Rh +

E. 3

Test de Coombs direct : négatif.

L. 13

C. L. 4

M. 10

L'enfant au bout de 48 heures, est franchement ictérique.

Le 8 mars 1954 : Bilirubine : 10 h. = 19,5 mmg.

16 h. = 16 mmg.

Examen du sang de la mère :

Groupe : O Rh +

Test de Coombs indirect : négatif.

Recherche d'anticorps irréguliers (Rh) : Slide-test : négatif.

Tube-test : négatif.

Titrage des anticorps anti-A : sérum brut : milieu salin : 1/32

milieu albx. : 1/8

après élimination des agglutinines :

milieu salin : 1/4

milieu albx. : 1/4

Examen du lait de la mère :

Lait brut : milieu salin : 1/4

milieu albx. : 1

Lait chauffé : milieu salin : 1/2

milieu albx. : 1

Le 11-3-54 : Au bout de 5 jours l'ictère a complètement disparu.

G. R. 3.900.000

Erythroblastes : 0

Formule : P. N. 50

GL 25

E. 2

L 17

48 %

M 6

Le 13-3-54 : G. R. 3.800.000

Erythroblastes : 0

Le 15-3-54 : enfant en excellent état à la sortie, pesant 3.070 gr.
Allaitement artificiel.

Le fait que l'ictère soit apparu dans les 24 premières heures, que la bilirubine ait été trouvée à 19,5 mmg., l'antagonisme de groupe O A entre mère et enfant, font penser qu'il s'agit d'un ictère bénin précoce par antagonisme anti-A bien que les anticorps anti-A trouvés dans le sang et dans le lait n'aient jamais été trouvés sous une forme immunitaire.

Suites maternelles : simples en dehors de la température à 39°4 au 4^e jour due à une poussée de sinusite.

Le 16-3-54 : au 10^e jour après l'accouchement, dosage des anticorps maternels : Sang : sérum brut : milieu salin 1/128
milieu albx. 1/32

Après élimination des agglutinines :

milieu salin 1/8

milieu albx. 1/4

Lait : lait brut : milieu salin 1/64

milieu albx. 1/4

lait chauffé : milieu salin 1/8

milieu albx. 1/2

Le taux des anticorps a donc augmenté dans le sang et dans le lait, mais encore il ne présente pas de forme hyper immunitaire.

Le 2-4-54 : Sang : sérum brut : milieu salin : 1/64
milieu albx. : 1/8

Après élimination des agglutinines :

milieu salin : 1/2

milieu albx. :1

OBSERVATION N° 54

M^{me} R..., 18 ans

Obs. Maternité 1954, n° 533.

Suivie pendant sa grossesse à la Samaritaine.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. I Geste.

D. R. 28 mai 53. A. P. 7 mars 54.

Acct. spontané en O. S. le 14-3-54 à 6 heures, d'une fille : 3.300 gr.
Placenta : 700 gr.

15-3-54 : Ictère constaté après la naissance.

Examen négatif, pas de plénomégalie.

Examen sanguin de l'enfant : Groupage : A Rh +

Test de Coombs direct : négatif.

Bilirubine : 7 mmg. % (à la 30^e heure)

G. R. 5.580.000. Erythroblastes : 2 %

Formule :

PN 83 L 7

E 3 GL 5

M 2

Examen sanguin de la mère : Groupage : O Rh +
Recherche d'anticorps irréguliers (anti-Rh) : négatif.
Titrage anticorps anti-A : sérum brut : milieu salin : 1/16
milieu albx. : 1/4.

Après élimination des agglutinines :
milieu salin : 1/8
milieu albx. : 1/4

Examen du lait : (titrage des anti-A)

Lait brut : milieu salin : 1/16
milieu albx. : 1/2

Lait chauffé : milieu salin : 1/4
milieu albx. : 1

22-3-54 : L'ictère a foncé progressivement pour devenir ensuite très intense (verdâtre) au 6^e jour, et pour diminuer ensuite. L'enfant a toujours été vigoureux, a bien tété. Cri normal.

G. R. 4.780.000. Erythroblastes : 0 %

2-3-54 : Titrage anticorps anti-A maternels :

Sérum : brut : milieu salin : 1/128
milieu albx. 1/64

Après élimination des agglutinines :

milieu salin : 1/8

milieu albx. : 1/4

Lait ; dosage inchangé.

En conclusion : Ictère bénin précoce du nouveau-né par antagonisme O A. Les agglutinines dans le sang sont à un taux faible et sous une forme complète non immunitaire.

L'anticorps A dans le lait est à un taux très faible et l'on autorise l'allaitement sous surveillance d'une anémie possible.

23-3-54 : La mère et l'enfant quittent le service. L'enfant pèse 3.500 gr. courbe de poids satisfaisante.

OBSERVATION N° 55

M^{me} L..., née B..., 23 ans

Obs. 1954, n° 631.

III Geste ayant suivi les consultations du Service.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. — Deux pleurésies gauches, bronchite:

— Rétrécissement mitral.

— Coliques hépatiques de 1944 à 1948.

1^{re} grossesse : 1951. Acct. spontané à terme, fille 3.700 gr. Episiotomie, hémorragie, transfusion, fille actuellement bonne santé.

2^e grossesse : 1952. Avortement provoqué (quinine) de 4 mois 1/2, curetage.

3^e grossesse : D. R. 1^{er} juillet 1953. A. P. 10 avril 1954.

Suit les consultations du Service. Grossesse normale en dehors d'une vaginite à trichomonas.

27-3-54 : Acet. spontané en O. P. d'un garçon de 3.700 gr. vivant.

Placenta : 700 gr. Révision utérine pour rétention de cotylédon.

28-3-54 : le nouveau-né présente un ictère apparu 8 heures après la naissance. Rate non perceptible.

G.R. 3.700.000

G. B. 36.000

Erythroblastes : 27 % Bilirubine directe : 0 mmgr.

Proérythrocytes : 5 % indirecte : 16 mmgr.

Groupages sanguins : enfant : A Rh +
mère : O IV Rh +

Etant donnés : 1) l'ictère précoce

2) l'antagonisme O A

3) l'anémie

4) l'érythroblastose

5) le tau élevé de bilirubine

on décide de pratiquer une E. S. T.

Celle-ci est réalisée à 15 heures : soustraction : 510 cc.

injection : 540 cc.

Sang injecté : A Rh +

29-3-54 : l'enfant fait bonne impression, est vigoureux, pas de rate.

Hb 90

V.G. 1,1

G. R. 3.800.000

Erythroblastes : 11 %

Bilirubine directe : 0

indirecte : 13,4 mmg.

Bilan de coagulation :

prothrombine : 78 %

T. C. : 5'50"

Recherche des anticorps maternels anti-A

Sang : sérum brut : milieu salin : 1/512

milieu albx. : 1/256

Après élimination des agglutinines :

milieu salin : 1/8

milieu albx. : 1/8

Lait : milieu salin : 1/512

milieu albx. : 1/256

30-3-54 : G. R. 4.370.000

Erythroblastes : 4 %

T. C. 4' 30"

31-4-54 : l'ictère a diminué au 3^e jour et a disparu au 4^e jour. Pas de rate.

G. R. 5.370.000

Erythroblastes : 2 %

En conclusion : Maladie hémolytique du nouveau-né avec ictère

précoce ,anémie, érythroblastose par incompatibilité O A. L'anticorps anti-A maternel est de taux modéré et sous forme complète. Allaitement maternel sous surveillance d'une anémie possible.

6-4-54 : Titrage des anticorps anti-A

Sang : sérum brut : milieu salin : 1/512

milieu albx. : 1/512

Après élimination des agglutinines :

milieu salin : 1/16

milieu albx. : 1/512

Lait : brut milieu salin : 1/16

milieu albx. : 1/8

chauffé milieu salin : 1/2

milieu albx. : 1/2

Au 10^e jour après l'accouchement l'anticorps anti-A est trouvé dans le sérum sous forme incomplète immunitaire.

Mère et enfant sortent au 10^e jour, état satisfaisant.

II. — Les observations d'ictère grave

OBSERVATION N° 56

M^{me} C..., née B..., 21 ans

Obs. Maternité 1953, n° 956.

I geste suivie au cours de sa grossesse par le Professeur Pigeaud.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. : R. A. S.

1^{re} grossesse : D. R. 25 juillet 1952. A. P. 5 mai 1953.

Grossesse normale. Entre dans le service le 20 mai 1953, à terme dépassé de 15 jours.

Examen : H. U. = 34. O I G engagée. B C +

Col effacé ; dilaté à 2 cm., membranes intactes.

T. A. 115/60. Alb. 0 B. W. négatif.

Examens généraux négatifs.

Etant donné le dépassement du terme de 15 jours, on décide de provoquer l'accouchement par rupture artificielle des membranes et huit gouttes de Méthergin, ce qui est réalisé le 20 mai à 9 h. 15 — liquide méconial. Début des douleurs à 10 h. Acct. spontané à 15 h. 35 en O. P. naissance d'une fille de 3.400 gr. qui doit être réanimée 5 minutes bien que l'accouchement ait été parfait. La présence du liquide méconial à la rupture, avant tout début de travail, la mort apparente du nouveau-né, semblent être en relation avec la prolongation de la grossesse.

Placenta : 570 gr.

22 mai 53 : 26 heures après la naissance, apparition chez le nouveau-né d'un ictère net avec rate peu hypertrophiée mais très dure.

Groupage sanguin : A Rh +

Test de Coombs : négatif.

G. R. 3.270.000.

Erythroblastes : 5 %

Examen sanguin de la mère : groupage : O IV Rh +

Titration de l'anticorps anti-A dans le sang maternel

sérum brut : milieu phys. 1/512

milieu albx. 1/512

après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/4

milieu albx. 1/128

23 mai 53 : L'enfant étonne l'entourage par son agitation, réagit violemment au moindre bruit, mouvements désordonnés et brusques. Pas de signes nerveux objectifs.

Bilirubine indirecte : 22 unités.

Etant donné que l'on est au 3^e jour, on se contente d'une transfusion ; on injecte 50 cc. de globules A rh + (le sang de groupe A antigénique est utilisé dans le but de lutter contre les lésions viscérales possibles).

26 mai 53 : G. R. 4.180.000.

Erythroblastes : 1 %.

28 mai 53 : on ne perçoit plus la rate, le foie est un peu gros, aucun signe nerveux objectif.

29 mai 1953 : G. R. 4.220.000.

Erythroblastes : 0.

30 mai 1953 : L'enfant est encore un peu ictérique et pâle, mais les muqueuses sont assez bien colorées. Bon aspect. Aucun trouble neurologique actuel.

31 mai 1953 : L'enfant présente une diarrhée importante avec chute pondérale de 210 gr. en 24 heures, température : 39°5 (alors qu'il était nourri au lait Alma). Traité à la Carose, au Ganidan et au sérum. Sédation des phénomènes en 24 heures.

2 juin 1953 : G. R. 3.980.000.

Erythroblastes : 0.

4 juin 1953 : L'enfant reprend du poids régulièrement, est en bon état, un peu pâle mais bien vigoureux, pas de rate. Pèse 3.310 gr.

Suites maternelles :

22 mai 1953 : la malade présente un clocher thermique à 39° qui doit être relié au fait qu'elle a présenté une dilatation du col pendant plusieurs jours avant le début du travail. Sédation des phénomènes en 3 jours, avec la pénicilline.

26 mai 1953 : *Titration des anticorps anti-A dans le lait :*

lait brut : milieu phys. 1/32

milieu albx. 1/16

après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/4

milieu albx. 1/2

28 mai 1953 : Titration des agglutinines anti-A dans le sang : inchangé.

6 juin 1953 : Mère et enfant sortent en bon état.

Suites éloignées : Revue le 8 janvier 1954.

L'enfant, âgé de 7 mois 1/2 pèse 8.940 gr.

Développement staturo-pondéral normal.

N'a pas encore de dents. Va bien si ce n'est qu'elle dort mal et crie la nuit.

Revue le 13-2-54 (D^r Thévenin).

Aucun signe viscéral ou neurologique anormal.

Circonférence crânienne normale : 45 cm.

Petite fossette coccygienne.

Développement psychomoteur normal pour 9 mois : se tient bien assise. Test Borel-Maisonny 9 mois, normal.

Pas de déficience sensorielle ; suit bien du regard.

Reflexe cochléo-palpébral normal. Réagit très bien au son. Le seul signe, peut-être, à noter, est un trouble du sommeil de 3 à 8 mois. Endormissement normal mais réveil à des heures irrégulières. N'ont pas cédé à 1 cgr. de gardénal. Bien amélioré actuellement spontanément.

Pas de poussée dentaire commencée.

III. — Les observations de mort du fœtus in-utero

OBSERVATION N° 57

M^{me} Ch..., née R..., 33 ans

Obs. Maternité 1950, n° 2287.

II geste entrant à la maternité pour accoucher le 11-11-50.

A. H. et A. C. : R. A. S.

A. P. 1^{re} grossesse : 1945. Acct. spontané à terme enfant vivant 3.000 gr.

2^e grossesse : D. R. 5 mars 1950. A. P. 15 décembre 1950.

N'a pas suivi les consultations du Service. Au début du mois de Novembre, soit à 7 mois 1/2 de grossesse, albuminurie, œdèmes fugaces. La gestante n'a pas consulté, la T. A. n'a pas été prise. Le 11 novembre, soit environ un mois avant terme, apparition des douleurs du travail à 21 h. 30 rupture des membranes. Entre à la maternité.

Examen : HU = 26. Présentation céphalique mobile. BC négatifs. T. V. Col dilaté à 6 cm. souple.

Acct. à 23 h. 45 en O. P. d'une fille macérée de 1.000 gr. Placenta : 200. Pas d'anomalie au niveau du placenta ou du cordon susceptible d'expliquer la mort fœtale.

Autopsie du fœtus : négative, macération avancée. Frottis de foie et de rate : pas de tréponèmes.

On fait alors diverses recherches :

B. W. négatif.

Groupages sanguins : Mme C... O IV rh —

M^r C... A2 Rh +

Recherche d'anticorps anti-Rh : négative (le 28-11-50).

Titration de l'anticorps anti-A :

sérum brut à 5° : en milieu phys. 1/256
 en milieu albx. 1/256
 37° : en milieu phys. 1/256
 en milieu albx. 1/256
après élimination des agglutinines :
 à 5° : en milieu phys. 1/8
 en milieu albx. 1/64
 37° : en milieu phys. 1/32
 en milieu albx. 1/128

Titration de l'anticorps anti-B :

sérum brut à 5° : en milieu phys. 1/32
 en milieu albx. 1/32
 37° : en milieu phys. 1/32
 en milieu albx. 1/8
après élimination des agglutinines :
 à 5° : en milieu phys. 0
 en milieu albx. 0
 37° : en milieu phys. 0
 en milieu albx. 0

Conclusion : antagonisme Rh sans iso-immunisation. Antagonisme O-A avec iso-immunisation maternelle anti-A sous forme d'anticorps incomplets (après élimination des agglutinines).

Présence d'anticorps anti-B à un taux normal chez une femme de groupe O IV.

Sort au 9^e jour après suites simples.
15-12-50 : (un mois après l'accouchement)

Titration de l'anticorps anti-A :

sérum brut : 5° milieu phys. 1/4096
 milieu albx. 1/4096
 37° milieu phys. 1/4096
 milieu albx. 1/4096
après élimination des agglutinines :
 5° milieu phys. 1/256
 milieu albx. 1/2048
 37° milieu phys. 1/64
 milieu albx. 1/512

Conclusion : l'anticorps anti-A garde son caractère immunitaire et son taux a augmenté depuis 1 mois.

7-3-51 (4 mois après l'accouchement) :

Titration de l'anticorps anti-A :

sérum brut : 5° milieu phys. 1/512

milieu albx. 1/2048
37° milieu phys. 1/512
milieu albx. 1/2048

après élimination des agglutinines :

5° milieu phys. 1/64
milieu albx. 1/2048
37° milieu phys. 1/64
milieu albx. 1/2048

IV. — Les observations diverses

OBSERVATION N° 58

M^{me} B..., née *F...*, 21 ans

Obs. Maternité 1951, n° 1830.

I geste sans précédent pathologique.

D. R. 15 décembre 1950. A. P. 25 septembre 1951.

Grossesse suivie à la consultation du service.

28-8-51 : examen obstétrical : H U = 33 O I G amorcée B C +
T A = 12,5/7 Alb. 0.

24-9-51 : entre pour rupture prématurée des membranes

O I G fixée B C + H U = 33

25-9-51 : début de dilatation à 4 heures.

A 14 h. expulsion d'une fille : 4.500 gr. Placenta : 870 gr.

L'enfant présente : 1) un ictère précoce qui se fonce et devient marron, gros foie, grosse rate.

2) un aspect mongoloïde avec épicanthus confirmé par une choroïdite xestibulaire, à 285.

Groupage : Mère : O Rh +

Enfant : A Rh —

Test de Coombs direct chez l'enfant : négatif.

Numération (5^e jour) : G. R. 3.700.000

G. B. 10.000

Erythroblastes : 9 %

Prothrombine : 50 %

Recherche d'anticorps irréguliers :

Slide-test (albumine bovine) visà-vis de globules O Rh + et O Rh — en série : néant.

Titrage de l'anticorps anti-A (à 20° globules A₁)

Sérum brut : milieu phys. 1/2048

milieu albx. 1/2048

après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/64
milieu albx. 1/1024

Titrage de l'anticorps anti-A du lait (à 20° avec des globules Ai) :

Sérum brut : en milieu phys. 1/64
 en milieu albx. 1/64

après élimination des agglutinines :
 en milieu phys. 1/16
 en milieu albx. 1/16

Donc, incompatibilité fœto-maternelle au facteur A avec présence dans le sérum maternel d'anticorps Anti-A du type immunitaire (incomplet). Présence d'anticorps anti-A dans le lait.

Au 8^e jour : l'enfant perd du poids malgré la suppression de l'allaitement maternel. Il passe au Pavillon S.

Séjour au Pavillon S : du 5-10-51 au 29-10-51. Etat toxique avec otite.

L'enfant est emmené dans un état très grave par sa famille.

OBSERVATION N° 59.

M^{me} R..., née P..., 44 ans.

Obs. Maternité 1951, n° 1.814.

II geste.

1 acct. en 1949, enfant morts au cours d'une grande extraction du siège : 3.300 gr.

Grossesse actuelle : D. R., 19 décembre 1950. A. P. 29 sept. 1951.

14-9-51. — Présentation Céphalique amorcée B C +.

— Bassin un peu G. R.

— P. I. +.

— T. A. 15/10, Alb. = traces.

En raison des antécédents, de l'âge de la malade, du bassin, de l'albumine et de l'H. T. A., on décide de pratiquer un Césarienne au moindre doute.

— Début de dilatation, le 21-9-51, à 12 heures.

— Le 22-9-50, à 1 1h. 50, étant donné la lenteur du travail : Césarienne.

Sous A. G. : Nesdonal-éther : Césarienne segmentaire basse, sans incident. Extraction d'un enfant de 2.900 gr. (placenta : 680 gr.), en état de mort apparente, ranimé en plus de 10 minutes.

24-9-51 : l'enfant vomit.

Gros foie, grosse rate. Auscultation négative.

G. R. 3.640.000.

G. B. 9.000.

Erythro-polychromato : 4 %.

Test de Coombs de l'enfant : négatif.

Groupage sanguin. — Mère : O Rh +.

Mari : Al Rh +.

Enfant : Al Rh +.

Radio thoracique. — Cœur : hypertrophie des cavités droites et élargissement considérable du médiastin supérieur. Gros thymus. 25-9-51 : Mort.

Résultats de l'examen de sang de la mère :

Titrage de l'anticorps anti-A (avec des globules A à 20°) :

Sur le sérum brut : milieu phys. 1/16.

milieu albx. 1/128.

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/2.

milieu albx. 1/64.

Conclusion : Incompatibilité fœto-maternelle O-A, avec présence d'anticorps anti-A du type immunitaire, sous forme incomplète (anticorps de titre faible, mais sous forme incomplète, nettement plus actifs en milieu albumineux qu'en milieu physiologique). La présence de tels anticorps peut expliquer l'atteinte d'un enfant A (dans le cas d'antagonisme ABO, la négativité du test de Coombs chez ce dernier est alors habituelle).

Autopsie : On est frappé à l'autopsie de l'abdomen, par un foie énorme, occupant toute la largeur de l'abdomen, et ce qui a été pris une rate est en fait, un volumineux lobe gauche hypertrophié.

Le foie est pâle, couleur chamois ; à la coupe, rien d'anormal : poids, 100 gr.

— Rate macroscopiquement normale, pesant 5 gr.

— Diaphragme : aucune anomalie à ce niveau.

— Cœur : Péricardite : 3 cc. de liquide citrin.

Hypertrophie discrète globale. Poids : 25 gr.

— Thymus normal. Poids : 15 gr.

Poumon : R. A. S.

Somme toute, l'image radiologique thoracique ressortissait à trois choses : le thymus, la péricardite, surtout le foie énorme refoulant le poumon.

— Rein droit : bourré de caillots, toute structure normale a disparu.

— Rein gauche : R. A. S.

— Aucune autre anomalie.

— Cerveau : R. A. S.

— Pas d'hémorragie méningée.

Examen histologique :

1) Foie : dégénérescence vacuolaire de la quasi-totalité des cellules hépatique qui sont ballonnées et volumineuses. Scléro-œdème péri-portal avec grosses ectasies vasculaires. Quelques îlots hématopoïétiques, mais pas d'érythroblastes dans les capillaires radiés. Quelques plages de thrombi biliaires intra-cellulaires.

2) Rate : En partie autolysée. Effacement des corpuscules de Malpighi de la rate ; hémorragies et œdème interstitiel de la pulpe rouge.

Pas de sclérose, sauf dans certains espaces périvasculaires où elle peut être considérée comme presque physiologique.

Dépôts de pigments « M », dont certains ont été phagocytés.

3) Rein : Gros infarctus rouge avec caillot fibrino-cruorique et nécrose périphérique. La zone médullaire est complètement nécrotique et en voie d'autolyse. Il persiste seulement quelques glomérules dans la zone périphérique, mais qui sont également atteints par le processus nécrotique.

OBSERVATION N° 60

M^{me} L..., née L..., 26 ans

Obs. Mat. 1952, n° 1283.

I geste ayant suivi les consultations du Service.

Pas d'antécédents pathologiques personnels ou familiaux.

D. R. 16 septembre 1951. A. P. 26 juin 1952.

Grossesse normale suivie au Cabinet du D^r Magnin.

Dernière consultation le 16 juin 1952 :

H U = 28. Présentation céphalique mobile BC +

Basin normal. Parties molles résistantes.

Début du travail le 1^{er} juillet à 21 h. 30 ; entre le 2 juillet à 3 h. 30.

Expulsion spontanée en O. P. le 2 juillet d'une fille de 2.450 gr. vigoureuse. Placenta : 550 gr.

Etant donnée la débilité du nouveau-né venu à terme on pratique les recherches habituelles :

Enfant : Groupe B Rh —

Mère : Groupe O IV Rh — B. W. 0

Recherche d'anticorps : pas d'anticorps anti-Rh.

Présence d'agglutinines anti-B du type hyper-immunitaire :

Sérum brut : milieu phys. 1/2048

milieu albx. 1/64

Après élimination des agglutinines :

milieu phys. 1/64

milieu albx. 1/1024

Mari : Groupe B Rh +

Enfant : radio : pas d'ostéochondrite.

Mère et enfant sortent au 9^e jour. Suites simples. Enfant normal pesant 2.600 gr. Allaitement maternel. Courbe pondérale satisfaisante.

Agglutinines dans le lait maternel : non recherchées.

Suites éloignées : enfant non retrouvée.

N. B. — Les observations N^{os} 61, 62, 63 sont placées à la suite de l'observation N° 18.

TROISIÈME PARTIE

**ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE
PERI-NATALE**

LE « SYNDROME HEMOLYTIQUE » COMMUN A TOUTES LES FORMES

Deux ordres de manifestations sont à envisager :

- Les manifestations au cours de la grossesse ;
- Les manifestations chez le nouveau-né.

Les secondes sont les plus intéressantes, les premières étant en général au-dessus de toute ressource thérapeutique, sauf de l'accouchement prématuré provoqué, à visées préventives, dont les indications seront longuement discutées plus loin.

Les descriptions classiques de la maladie hémolytique chez le nouveau-né présentent ses manifestations sous forme de tableaux cliniques bien individualisés : ictère bénin, ictère grave, anémie d'ECKLIN, ictère nucléaire, etc... Or, le plus souvent, une maladie hémolytique chez un nouveau-né ne se présente pas sous une des formes cliniques précédentes tout au long de son évolution mais est, à chaque instant, susceptible de se modifier et d'évoluer d'une forme vers l'autre. Tel ictère, d'apparence bénigne, peut à tout moment s'enrichir de signes de gravité, si bien qu'il est impossible devant un ictère isolé de le qualifier avec certitude de « bénin ». Cette appellation n'est justifiée que lorsque la preuve a été faite, non seulement par l'absence, dans la période néo-natale, de signes autres que l'ictère précoce, mais aussi par l'absence de toute séquelle ultérieure affirmée par un long recul.

On peut dire que, au cours de la période néo-natale, l'un des tableaux précédents ne résume que rarement la maladie hémolytique d'un nouveau-né donné, mais correspond seulement à un moment de l'affection. Par exemple, tel nouveau-né fera une forme ictérique simple des six premiers jours, puis une forme anémique pure les jours suivants.

Si la classification en formes cliniques, nettement tranchées est le plus souvent impossible, si l'on veut être rigoureux et si l'on considère la totalité de l'évolution de l'affection, elle est également très souvent difficile à un moment donné de la maladie. Les signes, considérés comme caractéristiques de chaque forme, sont en général intriqués les uns avec les autres, l'un d'eux étant seulement plus frappant.

Il nous semble, que la réalité des faits impose la description d'un syndrome hémolytique fait d'un ensemble de signes cliniques et hématologiques, chaque cas particulier étant fait de l'un ou de plusieurs d'entre eux et étant constamment susceptible d'en varier les combinaisons. Certains de ces signes apportent, en eux-mêmes, un élément de gravité ; il est légitime alors de parler, devant leur association, d'un « syndrome de gravité », mais tous les intermédiaires existent entre les formes bénignes et les formes graves à riche symptomatologie.

Enfin, la pratique des transfusions et surtout de l'exsanguino-transfusion a achevé de détruire les artificielles barrières dressées entre des tableaux cliniques bien individualisés.

Les signes de la série hémolytique.

Ce sont : l'ictère, l'anémie, l'hépto-splénomégalie, les œdèmes et les signes nerveux.

L'ictère. — C'est le signe le plus fréquent. Il a un caractère capital : son apparition dans les 48 premières heures ; cette précocité, même si l'ictère est isolé, le fait d'emblée distinguer de l'ictère physiologique. Cependant, s'il peut classiquement être présent dès la naissance, nous ne l'avons trouvé alors que sous la forme d'hyper-bilirubinémie dans le sang du cordon, la coloration jaune des téguments n'apparaissant que dans les heures suivantes. Cet ictère peut présenter tous les degrés, d'un enfant à l'autre, et d'un jour à l'autre chez un même enfant.

Le taux de la bilirubine sérique objective l'intensité de l'ictère, ses variations sont en avance sur les variations de la pigmentation cutanée. Le taux, déjà élevé à la naissance, alors que l'ictère n'est pas encore évident, monte dans les quatre premiers jours, période critique pour l'apparition des signes nerveux. Puis, ce taux redescend spontanément. La courbe ascendante peut être rompue ou freinée, du fait de l'E. S. T.

L'anémie. — Qu'elle soit clinique (pâleur) ou hématologique (chute globulaire et chute de l'hémoglobine), elle est classiquement secondaire ou tardive. Elle nous a paru être souvent constatée dès la naissance. Dans les cas où elle n'existe pas à la naissance, il est bien rare de ne pas la voir apparaître après quelques jours, et souvent elle persiste plusieurs mois.

Cette anémie est ou non, accompagnée de signes de régénération sanguine : érythroblastose, réticulocytose.

L'hépto-splénomégalie. — L'importance et la fréquence sont très variables.

Les œdèmes. — Ils nous ont paru être un signe de gravité, sans parler de l'état d'anasarque. De simples œdèmes périphériques se voient dans les formes sévères ; d'autre part, dans les formes mortelles, les vérifications nécropsiques ont révélé la présence d'épanchements séreux péritonéaux ou pleuro-péricardiques.

Les hémorragies. — Représentant également un signe de gravité.

Les signes nerveux. — Ils représentent le grand danger de la maladie hémolytique du nouveau-né. Ils accompagnent les ictères intenses dans la grande majorité des cas. Mais là encore, ces signes présentent une gamme étendue de variations dans leur aspect et dans leur intensité. Schématiquement, ont été distinguées deux formes cliniques :

1°) Une forme extra-pyramidale traduisant l'atteinte des noyaux gris centraux ; c'est la forme « nucléaire » proprement dite, objectivée par les troubles de la tonicité ;

2°) Une forme globale où les troubles respiratoires, la cyanose, les troubles de la succion, de la déglutition, la somnolence traduisent l'atteinte encéphalitique diffuse. Nous dirons plus loin que cette dernière forme est considérée comme relativement peu génératrice de séquelles.

D'autre part, l'atteinte nerveuse peut être seulement ébauchée, et il est bien rare que l'observation attentive des enfants atteints de maladie hémolytique, ne montre pas, au moment où l'ictère est intense, un certain degré de somnolence (cri plus faible) ou d'hypotonie.

Tous les signes précédents (syndrome hémolytique), peuvent se rencontrer dans n'importe quelle maladie hémolytique, en particulier aussi bien dans l'incompatibilité Rh que dans l'incompatibilité A. B. O. Cependant, nous nous proposons maintenant de discuter nos observations en les classant, comme elles l'ont été dans le chapitre précédent, d'une part selon l'étiologie (incompatibilité Rh ou A. B. O.) pour rechercher des différences éventuelles entre ces deux formes, et d'autre part, pour rester classiques et permettre la confrontation de nos observations avec celles des autres auteurs, selon la prédominance de symptômes cliniques.

LA MALADIE HEMOLYTIQUE PAR ANTAGONISME FACTORIEL RHESUS

Nous envisagerons successivement un certain nombre de formes cliniques classiques appartenant à un cadre bien établi (ictère grave familial), ictère nucléaire, anémie aiguë du nouveau-né, anasarque fœto-placentaire, mort du fœtus in utero), puis des manifestations atypiques.

I. — L'ictère grave familial.

Nous faisons état de 26 observations d'ictères graves, dont cinq se sont compliqués d'ictère nucléaire. Nous décrirons dans les paragraphes suivants les 21 observations d'ictère grave familial et dans un paragraphe spécial, l'ictère nucléaire.

ETIOLOGIE :

Comme nous l'avons déjà dit, toutes nos observations de maladie hémolytique sont dues à une iso-immunisation au facteur Rhésus standard (D).

Dans tous les cas, les mères étaient des multipares. L'une d'elles (obs. 18), avait subi, de plus, une transfusion sanguine antérieure.

L'étude des antécédents nous montre que dans cinq cas, l'enfant est le premier atteint par le processus hémolytique. Dans les 16 autres cas, existaient des antécédents de maladie hémolytique : dans trois cas, l'enfant était le deuxième atteint de la fratrie, six fois il était le troisième atteint, deux fois l'enfant était le quatrième atteint.

Si l'on recherche lors de quelle grossesse est survenu le premier accident de maladie hémolytique, il est représenté dans treize cas par la deuxième grossesse, dans trois cas par la troisième grossesse, dans deux cas par la quatrième grossesse, et

dan un cas par la huitième grossesse. C'est donc, lors de la deuxième grossesse que les accidents apparaissent le plus souvent.

On voit donc que les cas que nous avons traités étaient représentés par des formes particulièrement sévères d'iso-immunisation. Treize fois, la mère nous était envoyée de départements éloignés, et seulement cinq fois habitait Lyon ou une localité voisine.

LES SYMPTOMES :

Nous étudierons successivement :

- L'ictère ;
- Les hémorragies ;
- Les œdèmes.

1°) *L'Ictère* :

— L'ictère débute par un simple subictère au niveau du visage et de la face antérieure du thorax ; les délais d'apparition ont été :

— dans trois observations : dans le quart d'heure suivant la naissance ;

— dans deux cas : sous nos yeux, au cours de l'E.S. T., dans les trois premières heures ;

— dans neuf cas : dans les dix heures qui suivirent la naissance.

Dans cinq cas seulement, il fut relativement moins précoce : douze heures, vingt-quatre heures (deux cas), enfin, dans un cas : trente heures.

Cet ictère atteint la peau et les muqueuses. Il se combine parfois à la pâleur (celle-ci le précédant ou le suivant), même à la cyanose donnant un teint terreux, ce qui peut égarer le diagnostic. Cet ictère, d'abord léger, se colore rapidement et devient de teinte « orangée », donnant au nouveau-né une couleur caractéristique bien connue de ceux qui s'occupent des nouveau-nés, « l'ictère des Rhésus ». En vingt-quatre heures, il atteint son maximum. Depuis la pratique de l'E. S. T., cet ictère devient rarement marron foncé, à reflets verdâtres. Le plus souvent, quatre jours après son apparition, l'ictère s'éclaircit, mais les délais dans lesquels il disparaît sont variables de huit à quinze jours après la naissance.

On voit combien cette description actuelle de l'ictère traité est différente de celle des ouvrages classiques (PÉHU et BROCHIER, BESSIS), dans lesquels l'ictère devient très foncé, et évolue pendant un mois environ, à condition que la mort ne survienne pas entre temps.

2°) *Les Hémorragies :*

Le syndrome hémorragique est classique dans la maladie hémolytique, sa fréquence estimée entre 30 et 64 %, suivant les auteurs. La cause en serait un déficit en prothrombine associé à la maladie hémolytique. Nous l'avons noté 4 fois sur 21 observations d'I. G. F., soit dans 18 % des cas : l'enfant de l'observation n° 2 a présenté, à la 24^e heure, une hématurie et une petite hémorragie au niveau d'un point de piqûre. Il a très bien guéri ; les 3 jumeaux de l'observation 11-12-13, présentèrent dès la naissance des taches purpuriques sur la face et le cou. Ils moururent rapidement.

Ajoutons à ce propos que M^{me} V... (Obs. 35) avait perdu, lors de sa 8^e grossesse, un garçon atteint d'ictère grave accompagné de purpura et d'hémorragie digestive.

Le syndrome hémorragique associé à un ictère grave doit donc être considéré comme un signe péjoratif.

3°) *Les Œdèmes :*

Nous les avons constaté trois fois :

— dans l'observation n° 3, l'enfant a présenté à la 24^e heure, une très légère infiltration œdémateuse des tissus ;

— dans l'observation n° 6, un léger œdème généralisé du fœtus a été constaté à la naissance. Il était important au bout de 48 heures ;

— le nouveau-né de l'observation n° 18 a présenté au 2^e jour, un léger œdème de la face dorsale des mains et de la face interne des cuisses. Au 3^e jour, l'œdème était sus-pubien. Au 4^e jour, ces œdèmes atteignaient leur maximum, tandis que la diurèse baissait. A partir du 7^e jour, les œdèmes diminuaient (d'où perte de poids), tandis que la diurèse augmentait.

Dans tous ces cas, il s'agissait de formes sérieuses de maladie hémolytique ; ces trois enfants ont cependant bien guéri.

4°) *Les signes d'examen :*

a) *Le foie* est physiologiquement perçu chez le nouveau-né, dépassant de un travers de doigt environ, les fausses-côtes. Cependant, l'hypertrophie hépatique est très fréquente dans l'ictère grave. Nous l'avons constaté dans 12 cas dépassant de 2 à 6 cm. les fausses-côtes. La diminution de l'hypertrophie hépatique est souvent lente. Dans 4 cas, à la sortie du Service (entre le 10^e et de 20^e jour), le foie était encore augmenté de volume.

b) *La rate* : elle peut, physiologiquement être perceptible chez le nouveau-né. La splénomégalie a été notée dans 14 observations. Elle était, dans 8 cas, associée à l'hépatomégalie, et dans 6 cas, isolée.

La rate constitue-t-elle un reflet clinique fidèle de l'hémolyse ? Dans une observation, elle a été seulement perçue au deuxième jour. Dans l'observation n° 16, hypertrophiée dès la naissance, elle diminuait progressivement, tandis que l'anémie s'améliorait, pour grossir secondairement, en même temps que le taux des hématies baissait.

SIGNES HÉMATOLOGIQUES ET SÉROLOGIQUES

Dans 19 cas, le diagnostic d'iso-immunisation foeto-maternelle ayant été porté au cours de la grossesse, les examens hématologiques du nouveau-né ont été pratiqués systématiquement par prélèvement de sang au niveau du cordon ombilical. Les recherches suivantes sont effectuées :

Groupage, test de Coombs, numération globulaire, formule leucocytaire, et depuis un an environ, dosage de la bilirubine.

Dans deux observations, le diagnostic d'iso-immunisation n'avait pas été fait au cours de la grossesse, c'est l'apparition de l'ictère précoce qui nous a incité à faire, chez le nouveau-né, ces examens. Ils ont alors été complétés par une recherche du groupe sanguin maternel et une recherche qualitative des agglutinines anti-Rh, le dosage précis étant effectué ultérieurement.

1°) *Groupage sanguin :*

Dans toutes nos observations, le nouveau-né était Rh positif, alors que la mère était Rh négatif.

Le groupe A. B. O. est déterminé en vue du choix du sang pour l'E. S. T.

2°) *Le Test de Coombs :*

- était positif dans 20 observations ;
- douteux dans 1 observation (n° 18).

C'est un argument décisif dans le diagnostic de la maladie hémolytique par antagonisme Rh.

3°) *La numération globulaire :*

a) Nous a montré dans presque tous les cas, une anémie dès la naissance : de 4.400.000 à 730.000 G. R. Dans un seul cas, la numération était subnormale à 4.850.000.

A noter que dans trois de nos quatre observations mortelles, malgré l'E. S. T., les chiffres étaient les suivants :

1.060.000 dans l'obs. n° 11.

1.180.000 — — n° 12.

730.000 — — n° 13.

Dans toutes les autres observations, le taux des hématies était de 2.020.000 au moins, les enfants ont vécu.

L'anémie de taux inférieur à 2.000.000 à la naissance, doit donc être considérée comme un signe péjoratif, ce qui confirme les résultats des auteurs anglo-saxons qui attribuent une importance pronostique considérable au taux d'hémoglobine ; celui-ci rend sans doute un compte plus exact de la valeur fonctionnelle du matériel globulaire, que le nombre des hématies.

b) Quant au taux des leucocytes, fréquemment il n'a pas été noté dans nos observations, nous ne pouvons faire état que de cinq résultats : 10.000 dans un cas, 20.000 dans un autre, 160.000, 145.000, 140.000, dans l'observation des trois jumeaux. Les leucocytes sont donc soit normaux (ils sont au nombre de 16 à 19.000 à la naissance), soit augmentés dans des proportions variables pouvant atteindre un chiffre élevé, de l'ordre de celui rencontré dans les leucémies, ce qui explique les dénominations des anciens auteurs : Erythroleucoblastose ou encore Leucémie fœtale congénitale.

c) L'érythroblastose était nette dans 16 cas, de taux variable, entre 24 et 40 %. Dans 5 cas, elle était absente, inférieure même au taux de 10 % environ, physiologique chez le nouveau-né normal pendant les 24 à 48 premières heures (NOËL et PIGEAUD).

d) L'évolution de ces signes hématologiques se fait de la façon suivante : le nombre des hématies est généralement trouvé plus élevé le lendemain de l'E. S. T., puis ce nombre diminue généralement dans les jours suivants, au point que dans l'observation n° 16, trois transfusions de globules concentrés ont été ultérieurement nécessaires ; cependant, dans la majorité des cas, les enfants quittent la Maternité entre les 10^e et 20^e jours, gardant un taux d'hématies équilibré entre 3 et 4.000.000

Les érythroblastes diminuent progressivement pour disparaître entre les 4^e et 10^e jours.

4°) *Le taux de prothrombine :*

Un certain nombre de dosages de la prothrombine ont été effectués. Celle-ci était généralement abaissée, comme il est de règle chez le nouveau-né, sans différence significative avec le nouveau-né normal.

5°) *Le taux de bilirubine :*

Dans 5 observations, ce taux a été recherché à la naissance dans le sang du cordon (obs. 15, 17, 61, 62, 63) : les chiffres varient de 3,5 à 6,4 mgr. % et le taux moyen est de 5 mgr. %, chiffre donné également par HSIA [106], comme taux moyen à la naissance dans l'érythroblastose fœtale.

Après la naissance, le taux de bilirubine a été suivi dans 5 cas également (obs. 14, 18, 61, 62, 63), tous traités par E. S. T. précoce (4 fois dès la première heure, une fois à la vingtième heure) : malgré l'échange, le taux de bilirubine s'élève dans les 24 premières heures à un chiffre moyen de 9 mgr. % (HSIA donne un chiffre moyen à 24 heures en l'absence d'E. S. T. : 16 mgr. 7 %).

Entre 24 et 48 heures, notre chiffre moyen est de 16 mgr. %. Le taux s'élève encore le troisième jour, atteignant dans deux cas, 20 mgr. %, ce qui nous a incités à répéter l'E. S. T. (obs. 62 et 63). La courbe est ensuite descendante.

Ces résultats sont superposables à ceux obtenus par les auteurs américains : l'E. S. T. fait baisser ou plutôt freine l'ascension de la bilirubine, mais une seule E. S. T. n'est pas toujours suffisante à elle seule, pour éviter que le sommet du troisième jour reste en dessous de 20mgr. %. Ce chiffre est considéré par HSIA comme le taux limite au dessous duquel la fréquence de l'ictère nucléaire s'élève dangereusement.

Nous avons toujours trouvé la bilirubine sous forme indirecte (bilirubine d'hémolyse), sauf dans une observation (n° 18), où dans les deux premiers jours, la bilirubine était directe (bilirubine hépatique). Or dans cette observation, un fait est à noter : la veille de son accouchement, la mère s'était livrée à des écarts alimentaires importants dont elle avait elle-même souffert. A partir du troisième jour après la naissance, la plus grande partie de la bilirubine fut retrouvée sous forme indirecte.

LA MORT DANS L'ICTERE GRAVE FAMILIAL

Dans 5 observations, malgré l'E. S. T., l'ictère grave a été mortel.

Dans l'observation n° 1, un A. P. P. avait été pratiqué un mois et demi avant terme, le nouveau-né prématuré de 2.040 gr. n'a pu faire les frais de l'E. S. T. Ceci se passait en 1949, aussi nous avons abandonné la provocation du travail si précoce.

Dans les observations des trois jumeaux, les enfants sont nés spontanément un mois $3/4$ avant terme pesant 2.000, 1.900 gr. et sont morts rapidement malgré l'E. S. T.

Il est donc certain que la prématurité de plus de un mois est un facteur péjoratif. Les enfants de poids voisin de 2.000 gr. ou moins, sont très compromis ; ces quatre enfants présentaient d'autre part, dès la naissance, un ensemble de signes de haute gravité.

Quant à l'enfant de l'obs. 17, il est mort brutalement en fin d'E. S. T. LACOMME et CHRISTIAENS ont publié des observations similaires. Nous reviendrons plus loin sur ce fait.

Enfin, une éventualité grave est à étudier : c'est la survenue de l'ictère nucléaire ; nous l'avons constaté dans 5 cas ; nous étudions maintenant ces faits.

II. — L'ictère nucléaire

Sans revenir sur l'historique de l'affection, nous rappellerons que la première observation a été rapportée en 1875 par ORTH et que le terme d'ictère nucléaire a été créé par SCHMORL en 1903. Récemment, BERTRAND, BESSIS et coll. (17 bis) en ont fait une étude clinique et anatomique remarquables.

Ces auteurs envisagent la définition suivante : l'ictère nucléaire est constitué « anatomiquement par l'ensemble des lésions nerveuses, et cliniquement par l'ensemble des manifestations pathologiques, neurologiques ou psychiques qui accompagnent ou qui suivent la maladie hémolytique du nouveau-né ».

On sait qu'actuellement certains auteurs ont observé des cas de Kernicterus en dehors de la maladie hémolytique. Nous reviendrons sur ces faits plus tard, dans le chapitre consacré au diagnostic différentiel.

Nous faisons état de 5 observations d'ictère grave accompagné de manifestations neurologiques.

ETIOLOGIE

Dans tous les cas il s'est agi de multipares: soit secundipares (2 cas), tertipare, sextipare ou octipare. A noter que dans l'observation n° 19, Mme J... avait subi antérieurement une transfusion.

Les enfants des obs. 20, 21 et 23 étaient les premiers atteints de la fratrie, celui de l'observation 19, le deuxième, celui de l'observation 22, le quatrième.

Deux de ces enfants sont nés à terme pesant 3.750 gr. et 4.300 gr.; dans deux autres cas, l'accouchement a été provoqué avant terme l'un 18 jours, l'autre 23 jours avant la date théorique du terme et les enfants pesaient l'un 3.600 gr., l'autre 2.300 gr.; dans le dernier cas, l'enfant est né spontanément seize jours avant terme et pesait 3.600 gr. Par conséquent, dans nos 5 observations d'ictère nucléaire par incompatibilité Rh, l'âge moyen de la grossesse, au moment de l'accouchement, était de plus de 8 mois 1/2 et le poids moyen des enfants à la naissance était de 3.500 gr. Nous voyons donc que l'ictère nucléaire ne nous a pas paru frapper spécialement les prématurés.

En ce qui concerne le taux de bilirubine, ce taux fut recherché seulement dans deux de nos cas sur le sang du cordon : les chiffres furent de 6,4 (obs. 21) et 8 mg (obs. 22) soit un chiffre moyen de 7 mg, 2 %, donc supérieur au chiffre de 5 mg trouvé précédemment dans l'ictère grave non compliqué d'ictère nucléaire. Dans un seul cas (obs. 23), la courbe de bilirubine fut suivie dans les premiers jours : le taux était à 20 mgr. à la 48^e heure ; malgré l'E. S. T. pratiquée à ce moment, le taux atteignait 27 mgr. le quatrième jour, et entre temps l'enfant avait développé un ictère nucléaire.

1°) *Forme extra pyramidale*

Nous avons quatre observations de cette forme.

Les circonstances cliniques d'apparition : pour un seul cas (obs. 19) existait dès la naissance un *syndrome de gravité* :

— l'ictère apparut très rapidement dans les minutes qui suivirent la naissance ;

— l'hépto-splénomégalie était manifeste ;

— il existait des taches purpuriques sur le corps et nous avons déjà insisté, dans le chapitre précédent, sur la gravité de ce syndrome hémorragique associé à l'ictère.

Dans les trois autres cas (Obs. n^{os} 20, 22, 23) il n'y avait pas de syndrome de gravité majeur à la naissance. Dans l'observation 22, l'ictère a débuté 1/4 d'heure après la naissance, la rate dépassait de un travers de doigt, le test de Coombs était positif, l'anémie à 3.540.000, l'érythroblastose à 30 %. Autrement dit, il s'agissait d'un tableau de maladie hémolytique indiscutable, sans syndrome de gravité particulière. Une exsanguino transfusion était mise en œuvre 25 minutes après la naissance. Le surlendemain apparaissait l'ictère nucléaire avec déflexion de la tête et petits signes nerveux.

Dans l'observation n^o 20, l'ictère nucléaire est apparu dans des circonstances particulièrement insidieuses : pas d'antécédents dans la fratrie, gros enfant né à terme, présentant entre la 36^e et la 48^e heure un ictère discret interprété comme un ictère physiologique, cependant on est étonné de voir cet ictère foncer progressivement, et revêtir au 5^e jour une teinte orangée, qui incite à faire pratiquer les examens hématologiques susceptibles de révéler une maladie hémolytique. Sont alors découverts, la discordance Rhésus fœto-maternelle, le test de Coombs positif, la présence d'anticorps anti-Rhésus complets et incomplets dans le sérum maternel, l'absence d'anémie et d'érythroblastose.

On s'apprête alors, dans l'après-midi de ce 5^e jour à faire une E. S. T. et on alors la surprise de trouver à 16 heures un enfant apathique en opisthotonos, la nuque raide et défléchie.

Dans l'observation 23, l'apparition de l'ictère fut elle aussi, insidieuse après 48 heures faisant penser à un ictère idiopathique bénin. Au 3^e jour, l'ictère se fonce, devient flamboyant. La maladie hémolytique est alors diagnostiquée, l'E. S. T. pratiquée au 3^e jour. Cependant au 4^e jour l'enfant présentait une déflexion céphalique.

Symptômes: Outre les signes d'ictère hémolytique néo-natale sur lesquels nous ne reviendrons pas, l'ictère nucléaire a été caractérisé dans ces 4 observations par les signes suivants :

— Rejet permanent de la tête en arrière en attitude de déflexion.

Raideur du tronc et des membres inférieurs en opisthotonos. Dans un cas, l'enfant reposait sur le plan du lit par la nuque et les pieds, la main pouvant être introduite entre le dos et le plan du lit (obs. n° 20).

— Signes de souffrances avec cris presque continus.

— Perte du réflexe de Moro.

En somme, dans cette forme extra pyramidale, il y avait discordance entre l'état général de l'enfant qui était bon et l'apparition de signes nets d'atteinte nucléaire.

L'évolution : des signes a été la suivante :

— dans 1 cas (Obs. 22) la déflexion de la tête a duré 4 jours, l'enfant est alors devenu souple et vigoureux.

— dans 2 cas (Obs. 19 et 20) les signes neurologiques persistaient au départ, le 15^e jour.

- dans l'Obs. 23, les signes neurologiques ont progressivement diminués et avaient disparu au 15^e jour.

— Une complication infectieuse survint chez l'enfant O... (n° 20) représentée par une broncho-pneumonie à l'âge de un mois (tandis que la mère présentait un abcès du sein) dont il a d'ailleurs guéri. Cette sensibilité aux infections surajoutées est classique chez de tels enfants.

2°) FORME GLOBALE :

Nous faisons état d'une seule observation (n° 21).

Les circonstances cliniques d'apparition ont été les suivantes : naissance spontanée 16 jours avant terme d'un enfant de 3.600 gr. présentant d'emblée un syndrome de gravité majeure :

— nécessité d'une réanimation

— pâleur extrême

— respiration courte et rapide

-- atonie musculaire que l'on ne sait à quelle cause rattacher, lorsque 4 heures après la naissance apparaît l'ictère.

On trouve alors : une hépato splénomégalie
des œdèmes des téguments.

Les examens pratiqués affirment la maladie hémolytique par antagonisme Rhésus : entre autres anémie à 1.750.000 G. R. avec érythroblastémie à 76 %.

— l'E. S. T. est alors pratiquée.

— Le lendemain tandis que les signes de maladie hémolytique s'accroissaient les signes neurologiques se précisèrent.

Symptômes : Les signes d'atteinte encéphalique diffuse étaient constitués par :

— une somnolence touchant à l'adynamie

— une respiration superficielle avec tirage léger

— un cri très faible et très rare

— une attitude particulière de l'enfant caractérisée par une hypertonie des membres supérieurs fixés de façon irréductible en flexion et abduction de chaque côté de la tête et reposant par la face dorsale des avant bras sur le plan du lit.

A l'examen on constatait :

— La perte du réflexe de Moro ; on sait que normalement si l'on soulève brusquement par les pieds, un enfant couché sur une table d'examen, en laissant la nuque en contact avec le plan de celle-ci, apparaît un mouvement d'embrassement des deux membres supérieurs constitué d'abord par l'extension des bras et avant-bras, puis l'enfant ferme ses avant-bras comme pour embrasser.

Ce signe n'est pas spécifique de l'ictère nucléaire mais il est le témoin d'une atteinte encéphalique grave.

— L'absence de tout mouvement de succion avec persistance du réflexe de déglutition.

Sur ce fond permanent apparaissaient par intermittence des *signes convulsifs* : plafonnement des yeux, mouvements cloniques des membres supérieurs, crises de cyanosé, raideur intermittente de la nuque.

Ces crises convulsives apparaissaient soit spontanément, soit lors de la moindre excitation extérieure.

Parallèlement à ces signes neurologiques existaient des signes de maladie hémolytique majeure : œdèmes et ascite aux confins de l'anasarque fœto-placentaire (le placenta pesait 900 gr.) et ictère très foncé avec décoloration des matières, et urines riches en pigments biliaires.

L'évolution des symptômes a été la suivante :

En ce qui concerne les signes neurologiques : ceux-ci étaient évidents au 2^e jour, aggravés au 3^e jour avec signes convulsifs et apparition d'une crise de cyanose ayant fait craindre une issue fatale, améliorés à partir du 4^e jour. On vit alors la contracture des membres supérieurs diminuer, les signes de souffrance disparaître au 5^e jour, l'enfant devenait souple. Les signes nerveux avaient complètement disparu au 11^e jour.

En même temps que les signes nerveux, les autres signes évoluaient favorablement : l'enfant avalait, prenait du poids, mais au 8^e jour on vit les œdèmes augmenter, la splénomégalie qui avait disparu réapparaître. Au 10^e jour tout rentrait dans l'ordre.

Il faut donc, opposer au point de vue séméiologique :

— la forme extra-pyramidale dont la symptomatologie est relativement sobre, constituée essentiellement par l'hypertonie avec déflexion permanente de la tête alors que l'état général paraît relativement bon, et l'enfant ne pas être en danger de mort.

la forme globale de souffrance encéphalique dont la séméiologie est riche, noyée dans le « syndrome de gravité » de la maladie hémolytique, le danger de mort paraissant imminent.

Ces formes s'opposeraient également, par leur pronostic éloigné : si les risques d'exitus sont majeurs dans la forme globale, les séquelles psycho-motrices ultérieures seraient moins graves, et moins fréquentes (Bertrand, Bessis et leurs collaborateurs), alors que dans la forme extra-pyramidale, le pronostic vital immédiat paraît meilleur, les séquelles ultérieures seraient plus fréquentes et plus graves.

Nous verrons plus loin, dans notre chapitre consacré à l'avenir éloigné, que nous confirmons ces faits.

III. — L'anémie aiguë du nouveau-né.

On sait qu'avant la découverte du facteur Rhésus, il était classique de distinguer avec Stransky, deux formes d'anémie aiguë, qui paraissaient alors absolument distinctes :

— L'anémie d'ECKLIN, rare, le plus souvent de mauvais pronostic, accompagnée d'érythroblastose.

— L'anémie aiguë du nouveau-né, dite « arégénératrice » plus fréquente, plus bénigne, sans érythroblastose ou du moins accompagnée d'une érythroblastose discrète. C'est dans ce deuxième ordre de faits qu'entraît l'anémie aiguë curable, décrite par LELONG et JOSEPH [133] dont le caractère essentiel était la curabilité ; mais ces auteurs considéraient alors, l'inconstante érythroblastose comme secondaire, et distinguaient nettement cette affection de l'anémie relevant de la triade érythroblastique (ictère, anémie, anasarque) considérée, elle, comme primitive.

Nous rapportons neuf observations d'anémie hémolytique par antagonisme Rhésus. Nous serons brefs sur leur séméiologie, car nos observations n'apportent rien sur ce sujet qui ne soit déjà connu.

CIRCONSTANCES D'APPARITION :

Dans huit cas, il s'agissait de multipares.

Dans un cas, d'une primipare ayant subi une transfusion en 1948 d'un sang dont nous ne connaissons pas le groupage.

Dans six cas l'antagonisme Rhésus était inconnu au cours de la grossesse. Dans trois cas il était connu.

— Dans l'observation 24, une anémie du type ECKLIN avait déjà été diagnostiquée et traitée dans la fratrie.

- Dans l'observation 25, la grossesse précédente avait donné naissance à terme à un débile de 2.160 gr. Des examens systématiques avaient alors été pratiqués, qui avaient montré un antagonisme Rhésus fœto-maternel avec iso-immunisation anti-Rhésus.

— Dans l'observation 30, un groupage systématique avait été pratiqué en début de grossesse, il n'y avait alors pas d'agglutinines. Mais un dosage pratiqué un mois avant le terme avait décelé une iso-immunisation anti-Rhésus.

— Dans 6 observations (26, 27, 28, 29, 31), l'accouchement s'est déclenché spontanément à terme.

— Dans l'observation 23, l'accouchement s'est déclenché spontanément 15 jours avant terme.

- Dans l'observation 24, l'accouchement a été provoqué par bougie 11 jours avant terme.

— Dans l'observation 30, une Césarienne a été pratiquée un mois avant terme, l'accouchement prématuré provoqué étant contre-indiqué du fait d'une Césarienne antérieure. Le nouveau-né subit une E. S. T. dès la naissance, l'anémie hémolytique apparut cependant.

SYMPTOMATOLOGIE :

1) *L'ictère* : Sa présence a été notée 6 fois. Il a manqué dans 3 observations (n° 30 et 32).

— Dans un cas (Obs. 26) il était net 12 heures après la naissance.

— Dans 2 cas (Obs. 28 et 29) il apparut autour de la 24^e h.

— Dans 2 cas (Obs. 25 et 31) autour de 36 heures.

— Dans 1 cas il apparut au 4^e jour, se présentant alors comme un ictère physiologique ou idiopathique bénin.

Au point de vue de son intensité : dans 1 cas il était très léger, dans 3 cas léger, dans 2 cas net, dans 1 cas (Obs. 26) accentué avec teinte orangée des téguments.

2) *L'anémie* : apparaît ultérieurement et attire l'attention à partir du 3^e jour dans les cas précoces, ou plus tard (11 jours dans certains cas).

Son taux est variable. Dans 3 cas l'anémie se situait entre 3 et 4 millions. Dans deux cas, entre 2 et 3 millions. Dans 4 observations le taux des globules rouges descendait au dessous de 2 millions, et même dans un cas à 1.400.000.

3) *L'érythroblastose* : dans 3 cas elle était absente. Dans 5 observations, l'érythroblastémie était nette, soit modérée à 3 % au 8^e jour (Obs. 25) — on sait que normalement il n'y a plus d'érythroblastes à partir du 5^e jour —, soit plus importante entre 5 et 20 % dans les 4 autres cas, même 200 % dans un cas.

4) *L'hépatomégalie* : est notée dans une seule observation (n° 28).

5) *La splénomégalie* : a été retrouvée 5 fois, sans être pour cela, forcément, le témoin d'une forme grave.

6) *Le test de Coombs* était positif dans cinq cas, soit très nettement, soit légèrement (3 cas). Dans 2 cas il n'a pas été noté. Dans 1 cas, il était négatif.

— dans 6 cas, l'allaitement artificiel a été préconisé.

— dans 2 cas l'allaitement maternel fut poursuivi devant l'absence de tout anticorps anti-Rhésus dans le lait.

Le groupement des symptômes, nous permet de classer ainsi ces 9 observations d'anémie hémolytique péri-natale.

— dans 4 cas, il s'agit, indiscutablement, d'anémie du type ECKLIN (Obs. 28, 29, 30, 32), dans lesquelles l'anémie a été précoce (3^e et 4^e jours), et l'érythroblastose nette (11 %, 17 %, 20 % et 200 %).

— dans 5 cas, il s'est agi, d'anémies du type LELONG-JOSEPH, dans lesquelles l'apparition de l'anémie a été relativement plus tardive et l'érythroblastose faible ou nulle.

L'ÉVOLUTION DES SYMPTÔMES, est variable.

Mettons à part l'observation 32, dans laquelle l'évolution a été rapidement mortelle. Il s'agissait d'une anémie intense à 1.400.000 G. R., apparue dès la naissance avec érythroblastose à 200 %. Le sérum était ictérique. Nous classons cette observation dans le cadre de l'anémie hémolytique avec érythroblastose du type ECKLIN, car nous ne pouvons pas la classer ailleurs. Il est à noter que le sérum était ictérique et que l'enfant aurait vraisemblablement, présenté ultérieurement un ictère grave mais il est mort au bout de 3 heures, avant que l'ictère n'ait eu le temps d'apparaître.

Dans les 8 autres cas, l'évolution a été la suivante : la déglobulisation augmente progressivement du 1^{er} au 15^e jour.

Dans 4 cas des transfusions ont été nécessaires, même répétées 4 fois dans un cas. Cependant, malgré le traitement, l'anémie persiste le plus souvent longtemps. Les enfants quittent le Service entre le 10^e et le 20^e jour, avec un taux d'hématies moyen de plus de 3 millions. Nous les suivons ou les faisons suivre ultérieurement, et dans 2 observations, une transfusion a été nécessaire à l'âge de 1 mois (Obs. 21 et 24).

Il n'en reste pas moins que le pronostic vital reste bon. Aucun de ces huit enfants ne nous a jamais inquiété.

IV. — L'anasarque fœto-placentaire.

Nous en rapportons une seule observation. Ce fait nous paraît intéressant à souligner, cette forme classique de la triade érythroblastique étant bien moins fréquente que d'autres formes

non classiques, telle la mort du fœtus in utéro, comme nous le verrons plus loin.

CIRCONSTANCES D'APPARITION :

Notre observation concerne une X-pare dont les antécédents sont extrêmement intéressants à analyser :

— la tante de la malade a eu 5 enfants dont 4 sourds-muets.

— Après un accouchement normal d'une fille en bonne santé, la malade a présenté un avortement de 2 mois 1/2 lors de la deuxième grossesse. Les troisième et quatrième grossesses ont été normales. La cinquième s'est terminée par un avortement.

— A la sixième grossesse : naissance d'une fille ayant présenté un ictère à la troisième heure, et ayant vécu.

— 7^e grossesse normale. 8^e grossesse : avortement. 9^e grossesse : naissance 3 semaines avant terme d'une fille qui présente, dès la naissance un ictère, mort rapide. L'autopsie montre une ascite, un gros foie, une grosse rate. Le médecin envoie un fragment de foie au Docteur Féroldi, qui fait le diagnostic d'érythroblastose. Il nous a d'ailleurs confié les coupes, dont nous faisons état dans notre chapitre d'anatomo-pathologie. Le diagnostic d'antagonisme Rhésus est alors porté, et lors de la 10^e grossesse, la malade nous consulte.

Des recherches d'anticorps sont alors pratiquées, et il est surprenant de constater que le taux des anticorps incomplets est de 1/512 à 1 mois 1/2 de grossesse, et de 1/8 au 8^e mois. La radiographie fœtale à 8 mois de grossesse montrait un développement squelettique normal, aucun signe radiologique ne permettait de soupçonner l'anasarque. Nous sommes d'accord avec BROWNE et MAC LURE sur la faillibilité de la radiologie dans de tels cas.

Etant donné l'homozygotisme paternel, un accouchement prématuré provoqué est cependant pratiqué 3 semaines avant terme et on a la surprise de voir naître un enfant vivant présentant l'aspect typique de l'anasarque fœto-placentaire.

SYMPTOMES :

— L'œdème du fœtus est généralisé, portant, sur la face, l'abdomen, les membres. Sous l'ascite, le foie et la rate sont énormes. Un piqueté hémorragique existe au niveau du cou. Nous

soulignons, là encore, le syndrome hémorragique au milieu de ce tableau de haute gravité.

— le placenta est énorme, œdématisé, de couleur verdâtre, de consistance spongieuse et pesant 970 grammes pour un enfant de 3.600 gr.

— la mort fut rapide, en 5 minutes.

Plusieurs faits, nous paraissent devoir être soulignés :

1°) La chute, en fin de grossesse, des anticorps anti-Rh maternels.

2° Le plus souvent les enfants atteints d'anasarque meurent in utéro. Il est probable que celui-ci aurait subi le même sort si l'on n'avait pas interrompu la grossesse 3 semaines avant terme.

V. — La mort du fœtus in-utéro.

Comme nous l'avons déjà écrit la découverte du facteur Rhésus permit d'expliquer un certain nombre de morts fœtales qui étaient autrefois soit imputées à la syphilis, soit le plus souvent dites de cause indéterminée.

Nous en rapportons six observations.

— Dans 3 cas, le fœtus mourut au cours du dernier mois de la grossesse (obs. 35, 36, 37).

— Dans 1 cas (38) au voisinage du terme.

— Dans 1 cas (39) au cours du travail de l'accouchement.

— Enfin dans 1 cas (Obs. 34), la mort fœtale fut précoce, au cours du 6^e mois.

Dans tous les cas il s'agissait de multipares.

Dans 2 cas, la maladie hémolytique n'était pas connue. Dans 4 cas elle était connue du fait d'antécédents.

Dans l'un de ces cas (Obs. 36), la mort fœtale aurait peut-être pu être évitée si la gestante avait consulté comme nous le lui avions conseillé.

Dans les autres cas où le diagnostic était connu, l'enfant mourut environ un mois avant terme, c'est-à-dire à l'époque limite à laquelle l'accouchement prématuré provoqué peut être envisagé.

Enfin, une observation doit être mise à part, et son importance soulignée. C'est celle de Mme L... (Obs. 34). Cette observa-

tion dont nous avons vécu personnellement le déroulement a été déjà publiée à différentes reprises par Messieurs PIGEAUD, REVOL et FAVRE-GILLY. Elle constitue un des éléments essentiels de la thèse de M^{me} Potton-Lafuma. Le fœtus mourut in utéro au 6^e mois environ, et la malade fut hospitalisée 2 mois après l'obitus fœtal. Un taux d'agglutinines anti-Rh à 1/2048 en milieu albumineux, les antécédents, faisaient facilement rapporter cet accident à sa cause. Nous étions en janvier 1951 ; venait de paraître dans l'American Journal of Gynecology and Obstétric l'article de WEINER et COLL, concernant les défauts de coagulation dans les grossesses arrêtées par iso-immunisation Rhésus. Le D^r DUMONT qui venait de lire cet article, examine cette malade, et constate des acchymoses spontanées aux coudes et aux avant bras. Des examens alors pratiqués par Messieurs REVOL et FAVRE-GILLY, montrent qu'il s'agit d'une fibrinolyse ; le sang étant recueilli dans un tube, coagulé, puis dans les minutes qui suivent on assiste à la dissolution du caillot.

Le 24 janvier la malade expulse le fœtus, puis le placenta. Aussitôt survient une hémorragie de la délivrance de 750 cc. sans caillots. La révision utérine arrête l'hémorragie. On installe par prudence une perfusion de sang (B Rh —). La tension artérielle remonte de 5 à 7, la situation s'améliore. Deux heures plus tard reprise de l'hémorragie avec phénomènes de choc. On fait à nouveau de l'hypophyse, un tamponnement intra-utérin à la gaze très serrée est installé. A la perfusion de sang qui passe à un bras, on ajoute une perfusion de plasma de l'autre côté. L'hémorragie s'arrête. On discute l'hystérectomie que l'on élimine pensant qu'elle serait inefficace dans une anomalie de la coagulation sanguine. Puis brusquement la malade meurt.

Cette observation, 4^e observation mondiale, après les 3 observations de WEINER, nous montre que, lorsque le fœtus meurt du fait d'un processus de maladie hémolytique dû à l'antagonisme Rhésus, si la rétention in utéro dure plusieurs mois, peuvent apparaître dans le sang maternel des fibrinolysines, responsables d'accidents très graves.

Dans l'observation des auteurs américains, c'est l'injection de fibrinogène, jointe à l'hystérectomie qui a pu sauver leurs malades.

Malheureusement, nous ne possédons pas, actuellement, en France, de fibrinogène.

Pour ces mêmes auteurs, les fibrinolysines se formeraient au niveau de l'utérus (muqueuse ou paroi), car l'hystérectomie après évacuation utérin remédierait aux phénomènes hémorragiques.

Nous ne développerons pas ces considérations hématologiques bien exposées dans la thèse de M^{me} Potton-Lafuma.

VI. — Manifestation atypique de la maladie hémolytique périnatale par iso-immunisation anti-Rhésus.

Nous faisons état de quatre observations d'iso-immunisation anti-Rhésus avec manifestations atypiques :

- La première (Obs. 40) concerne un ictère bénin précoce.
- La deuxième (Obs. 41) un cas de débilité congénitale.
- La troisième et la quatrième (Obs. 2 et 3) 2 cas d'ostéochondrite du nouveau-né.

1° ICTÈRE BÉNIN PRÉCOCE

Nous considérons qu'il s'agit d'une manifestation atypique d'iso-immunisation Rhésus, car l'ictère bénin précoce est habituellement l'apanage des iso-immunisations anti-A ou anti-B.

Dans notre observation il s'est agi d'une tertigeste qui avait antérieurement présenté deux avortements spontanés à 3 mois et à 5 mois. Au cours de la grossesse actuelle, elle présente un tableau de menace d'avortement à 2 mois de grossesse, traitée par œstrogènes et corps jaune. L'accouchement est spontané à terme. L'enfant pèse 3.900 gr., le placenta 890 gr. Un ictère apparaît 24 heures après la naissance, qui disparaît dans les jours suivants, sans s'accompagner à aucun moment d'aucun autre signe clinique ou hématologique.

Les examens sérologiques font la preuve d'une iso-immunisation anti-Rh maternelle nette et d'une maladie hémolytique du nouveau-né (Coombs positif). Il n'y avait pas d'antagonisme du système A. B. O., mère et enfant étaient du groupe B. Revu à 10 mois, l'enfant est normal.

2° DÉBILITÉ CONGÉNITALE

M^{me} T... (Obs. 41) secondigeste avait présenté en 1950 un avortement spontané de 2 mois 1/2. Le 3 septembre 1951 elle accouche à terme d'un débile de 2.160 gr.; des examens systématiques pratiqués montrent une discordance Rh fœto-maternelle et une iso-immunisation anti-Rh discrète, avec présence d'anticorps incomplets au taux de 1/4.

La réalité de la maladie hémolytique est signée puisque la 3^e grossesse a donné naissance à un enfant atteint d'anémie du type ECKLIN faisant l'objet de l'observation n° 25.

La coexistence d'une débilité congénitale et d'un antagonisme Rh nous paraît devoir être discutée. En effet, depuis 1948, nous recherchons systématiquement l'antagonisme Rhésus fœto-maternel chez les débilés et les prématurés. C'est le seul de ces cas dans lequel nous ayons pu faire la preuve d'une iso-immunisation anti-Rh. Aussi, nous pensons qu'il n'existe pas de lien de cause à effet, entre l'iso-immunisation et la débilité, mais le hasard nous a permis, à l'occasion de la naissance d'un débile, de saisir un début d'iso-immunisation, qui a fait la preuve de sa réalité à la grossesse suivante.

3° OSTÉOCHONDRITE

Dans deux observations, une ostéochondrite a été mise en évidence.

En effet, à la suite de recherches entreprises dans le service l'ostéochondrite est recherchée systématiquement chez les débilés et chez les enfants dont la mère ou le père ont présenté des antécédents de syphilis. De plus, au cours de recherches pratiquées chez les enfants dont la mère avait présenté au cours de la grossesse, une néphropathie, ou une maladie infectieuse quelconque, ont été découvertes dans quelques cas des images d'ostéochondrite.

C'est ainsi que tout nouveau-né atteint de maladie hémolytique, a subi avant son départ du Service, une radiographie des membres inférieurs.

Dans l'observation n° 2, il existait à la jonction dia-épiphysaire de l'extrémité inférieure du fémur, une bande de raréfaction osseuse bilatérale paraissant correspondre à l'union de la diaphyse et du cartilage. Cette image anormale relève certainement d'une ostéochondrite au stade II.

Dans l'observation 4, une ostéochondrite légère au stade I, est radiologiquement visible.

Ces faits constituent un argument de plus à la thèse actuelle, soutenue par ROMAGNY et par H. PIGEAUD (in thèse Neumann) suivant laquelle l'ostéochondrite n'est nullement une image spécifique de la syphilis.

4° AVORTEMENTS

Différents faits sont en contradiction :

— classiquement l'iso-immunisation anti-Rh ne provoque pas d'avortement, disent la majorité des auteurs.

— Pour d'autres, et en particulier, LAFFONT et ASSUS, l'avortement constituerait la forme majeure de l'iso-immunisation anti-Rh., la mort de l'œuf in utéro précédant l'avortement.

Notre expérience personnelle nous a appris :

— qu'à l'Infirmerie de la Clinique Obstétricale de Lyon, nous n'avons jamais pu mettre en évidence une iso-immunisation anti-Rh à la suite d'un avortement spontané.

— une iso-immunisation anti-Rh n'a jamais pu être décelée chez les femmes examinées à la consultation de prophylaxie des avortements habituels et des accouchements prématurés. Or, nous avons examiné et recherché ce fait chez une centaine de femmes.

Cependant la lecture de nos observations nous montre que cet accident est fréquent au cours de l'histoire obstétricale de nos malades, en effet, 10 de nos malades ont déclaré avoir présenté un ou plusieurs avortements spontanés :

— une observation (n° 31) doit être éliminée, l'un des avortements ayant été traité en 1944, à l'Infirmerie du Service, était certainement provoqué, la malade ayant été sur le point de mourir de septicémie post-abortion avec phlébite pelvienne.

— trois observations (n°s 6, 22, 28) doivent également être éliminées, car l'avortement est survenu lors de la première grossesse. Or, l'on sait que ces faits relèvent généralement d'une hypoplasie utérine, plus que d'une iso-immunisation.

— Une observation (n° 24) doit encore être éliminée car l'avortement est survenu au 2^e mois alors que la malade venait de subir une appendicectomie.

Restent cinq observations dans lesquelles le rôle de l'iso-immunisation anti-Rhésus doit être discuté dans l'étiologie d'avortements spontanés (ou nous ayant été déclarés comme tels).

— Dans l'observation n° 3, l'avortement est survenu à 4 mois lors d'une 3^e grossesse.

— Dans l'observation n° 13, deux avortements sont survenus lors des 3^e et 4^e grossesses, dont l'un, un peu avant 6 mois de grossesse.

— Dans l'observation n° 21, un avortement spontané de 5 mois survient lors de la deuxième grossesse.

— Dans l'observation n° 28, nous relevons 3 avortements, l'un à 3 mois 1/2 lors de la deuxième grossesse, l'autre à 3 mois lors de la 5^e grossesse, un troisième enfin de 5 mois lors de la huitième grossesse, alors que le 6^e enfant de la fratrie avait présenté à la naissance un ictère grave.

— Enfin, dans la cinquième observation (n° 40) nous relevons un avortement spontané de 3 mois contemporain de la première grossesse, que nous éliminons, et un deuxième avortement de 5 mois contemporain de la deuxième gestation dans l'étiologie duquel, l'iso-immunisation Rhésus ne peut être éliminée.

En conclusion, nous avons l'impression que la fréquence des avortements chez les femmes anti-Rh est supérieure à la fréquence habituelle, et donc que l'iso-immunisation anti-Rhésus est susceptible de produire chez la multipare des avortements spontanés tardifs dans lesquels la mort de l'œuf précède l'expulsion. Nous apportons les observations de cinq malades avec huit cas d'avortement.

5° MALFORMATIONS

Nous n'avons relevé dans notre statistique aucun cas de malformations fœtales en relation avec l'iso-immunisation anti-Rhésus. Nous signalerons cependant, que ce fait est classique. En particulier, A. BROCHIER et L. REVOL ont rapporté un cas de cardiopathie cyanogène, JAVERT (cité par BESSIS) a constaté 10 anomalies congénitales sur 47 cas d'ictères graves ou d'anasarque fœto-placentaire. Nous pensons comme BESSIS et MISS POTTER, que les malformations associées à la maladie hémolytique sont une coïncidence et n'ont rien à voir avec elle.

VII. — Le pronostic immédiat.

Il dépend, nous l'avons vu :

— De la gravité des accidents antérieurs : grande multiparc avec nombreuses atteintes antérieures dans la fratrie. Cependant il est à souligner que, fréquemment, un premier atteint présente une forme très grave (obs. 21 en particulier).

— De la précocité d'apparition des signes, la maladie étant généralement d'autant plus grave que plus précoce.

— De signes de souffrance importante du nouveau-né: malgré un accouchement spontané facile, l'enfant est cyanosé, doit être ranimé, réchauffé, surveillé.

De la présence d'un syndrome hémorragique associé, manifestation de gravité.

— De l'intensité de l'anémie à la naissance, qui a une valeur péjorative si elle est très basse, au voisinage de 2.000.000.

— De la présence d'œdèmes ou d'ascite, signes de gravité.

— De la débilité enfin, les enfants de poids inférieur à 2.000 gr. étant extrêmement fragiles.

— De l'importance de l'hypertrophie placentaire : comme nous le montrerons plus loin, le gros placenta est l'apanage des formes graves.

— Il dépend surtout de la précocité de l'E. S. T. : pratiquée dès la première heure, elle diminue le risque de l'ictère nucléaire. Nos deux observations d'ictère grave dans lesquelles l'E. S. T. a été pratiquée après 24 heures se sont compliquées d'ictère nucléaire. Il faut dire qu'il s'agissait d'ictères apparus tardivement. Ce sont d'ailleurs ces deux observations qui nous ont surtout incités à pratiquer le Rhésus-test prénatal systématique pour éviter de tels faits.

— Enfin, le taux d'anticorps anti-Rh maternel a peu de valeur : dans les cas où il est très élevé, la maladie de l'enfant est en général grave ; mais une atteinte grave se voit également avec des taux faibles.

VIII. — Le diagnostic de la maladie hémolytique par iso-immunisation anti-Rhésus.

Le diagnostic de la maladie hémolytique peut se faire, soit :

— au cours de la grossesse : c'est alors le diagnostic d'iso-immunisation anti-Rh.

— après la naissance : — soit qu'on attende la maladie hémolytique, et qu'on la recherche systématiquement, le diagnostic d'iso-immunisation ayant été fait au cours de la grossesse.

— soit que le diagnostic d'iso-immunisation, n'ayant pas été fait au cours de la grossesse, l'apparition de certains accidents pathologiques invitent à pratiquer un certain nombre d'examen de laboratoire.

1° LE DIAGNOSTIC DE L'ISO-IMMUNISATION AU COURS DE LA GROSSESSE

a) On peut dépister l'iso-immunisation en recherchant systématiquement le groupe sanguin de toute femme enceinte. Chez toute femme Rh négatif, la recherche et le dosage des agglutinines anti-Rh sont pratiqués : la présence d'anticorps anti-Rh complets ou incomplets étant toujours pathologique.

Jusqu'à ces derniers mois, ces recherches n'étaient pas systématiquement pratiquées au cours de la grossesse, aux consultations de la Clinique Obstétricale de Lyon. La survenue de 3 cas d'ictères nucléaires chez des enfants dont la fratrie était indemne de tout accident, a incité le Professeur PIGEAUD à faire rechercher systématiquement le facteur Rhésus chez toute femme enceinte, ce qui est réalisé aujourd'hui.

b) Le diagnostic d'iso-immunisation peut être fait sur la constatation d'accidents antérieurs dans la fratrie, évoquant la maladie hémolytique péri-natale. C'est ainsi que sur nos 45 cas, l'iso-immunisation a été dépistée 24 fois au cours de la grossesse. Signalons que dans deux cas, un signe constaté au cours du 8^e mois aurait pu attirer l'attention sur l'atteinte du fœtus : les gestantes des observations 21 et 32 nous ont signalé qu'elles sentaient moins bien bouger leur enfant. Or, ils étaient tous deux atteints d'un processus hémolytique grave.

Le diagnostic positif repose sur :

— un groupage sanguin de la mère, avec recherche du facteur Rhésus : elle est Rh négatif ;

— une recherche des anticorps anti-Rhésus sous forme complète et incomplète dans le sérum maternel.

— une recherche du groupe sanguin paternel et du facteur Rh : le père est Rh +. On précise l'homo ou l'hétérozygotisme paternel.

En effet, le point du diagnostic le plus important est de prévoir si l'enfant à naître est Rh positif ou Rh négatif :

1°) Si le père est Rh + homozygote, l'enfant ne peut être que Rh + ;

2°) Si le père est hétérozygote, l'enfant a statistiquement une chance sur deux d'être Rh — et d'échapper à la maladie hémolytique.

Le caractère homo ou hétérozygote n'est, en fait, donné par le laboratoire qu'à une certaine approximation près.

C'est surtout dans le cas de l'hétérozygotisme paternel que le *dosage des anticorps*, pratiqué à intervalles réguliers, prend toute sa valeur :

a) Si les anticorps anti-Rh montent régulièrement et progressivement au cours de la grossesse, surtout au cours des quatre derniers mois, l'enfant sera Rh + et, par conséquent, atteint par la maladie hémolytique. Tel a été le cas dans 11 de nos observations dans lesquelles l'accroissement des anticorps était net : obs. 1, 2, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 26, 29. Dans 6 cas (obs. 5, 9, 18, 63, 64, 65), l'accroissement des anticorps était plus faible.

b) Si les anticorps restent stationnaires, on ne peut rien dire : plafond d'iso-immunisation ou anticorps résiduels ?

c) S'ils baissent : l'enfant est Rh —, sauf si la chute se produit en fin de grossesse, après une élévation au début (obs. 28). S'agit-il d'une absorption des anticorps par l'enfant ?

On voit donc que l'interprétation de ces dosages d'agglutinines est délicate, surtout dans les cas où l'on ne dispose que de un ou deux dosages d'agglutinines pratiqués en fin de grossesse, la gestante n'ayant pas été vue auparavant.

Dans deux observations, les anticorps étaient absents, cepen-

dant l'enfant présenta à la naissance des signes de maladie hémolytique grave. Tel est le cas de l'obs. n° 19 : il n'y avait pas d'anticorps anti-Rh un mois avant terme. On pratique cependant un A. P. P. L'enfant présente rapidement après la naissance, un ictère avec gros foie, grosse rate, taches purpuriques, ce qui constitue, nous l'avons déjà dit, un signe de haute gravité. Il subit une E. S. T. 1 heure 3/4 après sa naissance. Malgré cela, il présenta un ictère nucléaire au 4^e jour.

De même dans l'observation 37, la gestante étant à terme le 20 novembre, il n'y avait pas d'agglutinines dans le sang au cours de la première semaine d'octobre. Le fœtus mourait in utero le 22 octobre.

Cependant, dans ces deux observations, nous devons noter que les recherches d'anticorps paradoxalement négatives peu de temps avant l'accouchement, n'ont pas été effectuées par le sérologiste habituellement chargé de ces examens. Les recherches ont été trouvées positives par la suite.

L'accroissement paradoxal des agglutinines anti-Rhésus contemporaines d'une grossesse avec enfant à naître Rhésus négatif, a été signalé par SCHNEIDER [226] et FROMAGGIO [70] ; il s'agirait d'une stimulation qu'ils qualifient « de réaction anamnétique ».

La diminution paradoxale des agglutinines au cours d'une grossesse avec fœtus Rhésus positif a été expliquée de la façon suivante par TOCANTIN (cité par DE RÉZENDE) : les agglutinines formées chez la mère seraient absorbées par le fœtus, d'où diminution des anticorps dans le sang maternel.

Aussi, pour pallier à de telles déficiences pronostiques dues à l'incertitude qu'apporte l'étude de la seule courbe des anticorps, BESSIS d'une part [18], MOLLISSON et WALKER d'autre part [165], ont conseillé en 1952, un test basé sur l'analyse du liquide amniotique, prélevé par ponction transabdominale, à des époques variées de la grossesse. Ils ont constaté que ces analyses montraient, en cas d'érythroblastose fœtale, une augmentation du taux de l'urobilinogène et du fer « non hématique ». Nous n'avons, personnellement, encore aucune expérience de ce procédé d'investigation.

Enfin, pour que le diagnostic soit complet, il faut apprécier le degré de vitalité de l'enfant, soit :

Cliniquement :

— par l'examen obstétrical comportant l'appréciation présumée du poids de l'enfant (thèse de LYONNET) ;

— par l'analyse de la fréquence et de l'intensité des bruits du cœur fœtal.

Radiologiquement : la radiographie permet d'apprécier le degré de développement du squelette fœtal et l'intensité de l'ossification. Nous n'accordons, d'ailleurs, pas de valeur majeure au signe de BÉCLARD.

Dans certains cas, elle permettrait le diagnostic d'anasarque fœto-placentaire avec la constatation de la position du fœtus en bouddah, avec auréole péri-cranienne.

Cependant, on connaît, et BROWN et MAC LURE [34] ont insisté sur ce fait, la faillibilité du diagnostic radiologique dans de tels cas.

Biologiquement : le dosage du prégnandiol, le frottis vaginal cyto-hormonal peuvent apporter des renseignements complémentaires sur l'équilibre gravidique, étant bien entendu que le retentissement hormonal est secondaire aux lésions anatomiques fœto-placentaires ; ces recherches donneront par conséquent, des renseignements tardifs.

II. — LE DIAGNOSTIC DE MALADIE HÉMOLITIQUE PAR ISO-IMMUNISATION A LA NAISSANCE

Le diagnostic peut être fait dans deux conditions différentes : suivant que l'iso-immunisation a été dépistée ou non au cours de la grossesse.

a) *L'iso-immunisation a été dépistée au cours de la grossesse.*

— Dès la naissance, du sang est prélevé au niveau du cordon et envoyé pour groupage, recherche du facteur Rhésus, test de Coombs et dosage de la bilirubine.

— Une numération globulaire et une lame de sang sont pratiquées pour dépister l'anémie et l'érythroblastose.

— Un examen clinique complet est pratiqué comportant : la recherche du foie et de la rate ; la recherche des œdèmes, des signes nerveux, d'un syndrome hémorragique associé.

— La surveillance minutieuse du nouveau-né pour dépister l'ictère précoce dont un signe avant-coureur est représenté par la coloration ictérique du sérum et le taux de bilirubine cordonnale.

— On mettra, enfin, le placenta de côté, pour examen anatomo-pathologique.

Parmi les signes précédents, les signes sérologiques ont infiniment plus de valeur à la naissance que les signes cliniques : la seule constatation d'un enfant Rh + avec test de Coombs direct positif est suffisante au diagnostic.

b) L'iso-immunisation n'a pas été dépistée au cours de la grossesse.

On sera alors amené à faire la preuve sérologique de la maladie hémolytique devant des signes cliniques plus ou moins évocateurs :

- Un ictère apparaissant avant 48 heures ;
- Une anémie précoce ou secondaire ;
- Parfois un anasarque, une débilité congénitale inexpliquée ou un accident imprévu rapidement mortel.

Ces signes cliniques sont souvent tardifs (mais d'aggravation rapide) : le diagnostic retardé ne permet pas l'E. S. T. précoce, et le pronostic s'en trouve aggravé.

Certaines formes d'ictères nucléaires, compliquant un ictère apparemment peu grave, survenu autour de 48 heures nous incitent à dépister systématiquement l'iso-immunisation anti-Rhésus au cours de la grossesse, par le test Rhésus prénatal systématique, suivi de la recherche d'anticorps anti-Rh, si la gestante est Rh négatif.

Enfin, dans tous les cas de maladie hémolytique diagnostiquée, les anticorps seront recherchés et dosés dans le lait maternel, sous leur forme complète ou incomplète. Des indications particulières pourront en découler concernant le mode d'allaitement de l'enfant.

Diagnostic différentiel.

Celui-ci se pose : au cours de la grossesse :
après la naissance.

1°) AU COURS DE LA GROSSESSE :

a) Il faut éliminer la *syphilis*.

Devant des antécédents de polymortalité infantile, avec naissances de fœtus macérés, d'ictère du nouveau-né, d'hyper-trophie placentaire, il est logique de penser à la syphilis. Trop de médecins l'admettent d'emblée, et, sans rechercher l'iso-immunisation Rh, sans avoir la preuve de la syphilis par une réaction de B. W. ou de NELSON, instituent un traitement anti-syphilitique dit « de sécurité ». C'est ainsi, que dans nos observations, six gestantes avaient subi, lors de la grossesse actuelle ou d'une grossesse précédente, un traitement anti-syphilitique institué par leur médecin traitant, en dehors de signes probants de syphilis.

Cependant, dans une observation (n° 6), la syphilis pouvait être suspectée, en raison d'une réaction de floculation positive, et un traitement de pénicilline fut institué pendant la grossesse.

Dans un cas, enfin (n° 42), une syphilis traitée existait, une iso-immunisation anti-Rh certaine et une néphropathie gravidique hypertensive, également ; la gestante accoucha à terme dépassé de 23 jours, d'un fœtus macéré. L'examen histologique n'a pas montré d'érythroblastose, ni de tréponèmes. A quoi la mort est-elle due ? A la syphilis, à la néphropathie, à l'iso-immunisation anti-Rh, à la grossesse prolongée ? Il est impossible de trancher.

b) Nous avons vu qu'il était parfois difficile de distinguer : l'iso-immunisation anti-Rh, résiduelle d'une grossesse antérieure parfois réveillée par une réaction anamnétique, le fœtus étant Rh négatif, d'une iso-immunisation contemporaine d'une grossesse avec enfant Rh. positif.

C'est ainsi que nous avons fait naître, avant terme, un enfant Rh. négatif, donc échappant à la maladie hémolytique. Il s'est d'ailleurs fort bien élevé et l'accouchement prématuré provoqué ne lui a pas causé de dommage important.

Cette erreur est d'ailleurs classique, et LACOMME a provoqué 11 fois l'accouchement, le fœtus étant Rh. négatif, ceci sur une série de 42 accouchements prématurés provoqués.

2°) APRÈS LA NAISSANCE :

Le diagnostic différentiel se pose de façon différente, suivant la forme clinique envisagée :

a) *Dans l'ictère grave.* — Il faut éliminer :

- l'ictère physiologique ou idiopathique bénin ;
- l'ictère grave d'origine infectieuse ;
- la malformation des voies biliaires.

L'ictère physiologique ou idiopathique bénin : les travaux classiques nous apprennent que cet ictère apparaît le plus souvent après 48 heures, mais qu'il peut parfois être constaté entre 24 et 48 heures. Or, doit être suspecté de maladie hémolytique, tout nouveau-né chez lequel un ictère se développe avant 48 heures. Nos deux observations (19 et 20), dans lesquelles l'ictère apparaît autour de la 48^e heure, et fut suivi d'ictère nucléaire, sont particulièrement démonstratrices des difficultés qu'on peut rencontrer. Il y a donc toute une série de faits dans lesquels l'ictère apparaît entre 24 et 48 heures, et pour lesquels la discrimination est difficile. C'est pourquoi tout nouveau-né chez lequel apparaît un ictère entre 24 et 48 heures, doit être considéré comme suspect de maladie hémolytique, et ce n'est que devant la négativité de tous les examens sérologiques qu'il faudra admettre la possibilité d'un ictère physiologique. Ces ictères physiologiques apparaissant avant 48 heures, sont cependant assez rares chez le nouveau-né à terme, et se voient surtout chez le prématuré ou le débile.

L'ictère grave d'origine infectieuse : ne se voit plus dans nos maternités hospitalières. Il se voit encore rarement au cours d'accouchements à domicile, dans lesquels l'asepsie n'est pas observée. Il suffit alors d'examiner l'ombilic, source habituelle de l'infection, au niveau duquel se constatent inflammation et suppuration (maladie de LAROYENNE, CHARRIN et WINCKEL).

Les malformations des voies biliaires : l'ictère peut parfois être précoce. Par contre, il existe une décoloration du méconium, qui manque le plus souvent, dans la maladie hémolytique. Il n'y a pas de signes d'iso-immunisation fœto-maternelle.

Quant aux autres diagnostics classiques : ictères hémolytique familial de Debré, cirrhose hépatique familiale, ictère syphilitique, leur survenue est absolument exceptionnelle, et nous n'en avons jamais rencontré depuis 5 ans et demi, sur 14.000 accouchements. Citons cependant une observation de purpura thrombocytopénique dans laquelle furent notés un ictère précoce, un purpura, une érythroblastose. Il n'y avait pas d'iso-immunisation anti-Rh.

b) *Dans l'ictère nucléaire.* — L'ictère nucléaire pose deux problèmes de diagnostic différentiel :

— l'hémorragie méningée ;

— les cas d'ictère nucléaire en dehors de la maladie hémolytique.

L'hémorragie méningée : Elle donne à l'enfant une raideur de la nuque sans déflexion permanente de la tête en arrière. En cas de doute, la ponction lombaire tranche. Messieurs BANSILLON, BROCHIER, ont publié chacun une observation de maladie hémolytique compliquée d'hémorragie méningée.

Les ictères nucléaires en dehors de la maladie hémolytique :

Les cas sont absolument exceptionnels et nous n'en avons jamais vu, cependant le dépouillement de la littérature nous a appris que certains ictères nucléaires pouvaient être dus à la prématurité seule, que d'autres pouvaient être dus à la toxoplasmose.

— L'ictère nucléaire du prématuré : AIDIN et ses collaborateurs [1] ont rapporté en Angleterre, en 1950, certains cas d'ictère nucléaire survenant chez des prématurés en dehors de toute maladie hémolytique décelable. L'ictère nucléaire serait dû à la fixation de pigments sanguins au niveau des centres nerveux, consécutive à de petites hémorragies intra-parenchymateuses, relevant vraisemblablement de l'anoxie. GOVAN, en 1953, a rapporté dix observations de ce type [84].

— La toxoplasmose congénitale (GARIN, thèse Lyon, 1953) peut provoquer un ictère apparaissant dès le deuxième jour, des convulsions, une hépato-splénomégalie, du purpura. La négativité des signes hématologiques de maladie hémolytique, les examens ophtalmoscopiques et sérologiques positifs pour la toxoplasmose, rapporteront à sa cause véritable cet ictère accompagné de signes d'atteinte neurologiques.

c) *Dans les anémies hémolytiques du nouveau-né :*

Nous n'envisagerons ici que les anémies de la période néonatale rencontrées par l'obstétricien, ce qui nous fait éliminer les anémies tardives du type VON JACKSH-HAYEM-LUZET, l'anémie de COOLEY, la rarissime érythromyélrose aiguë de DI GUGLIEMO, de diagnostic plus théorique que pratique.

En fait, à la naissance, le diagnostic se pose avec :

— *Les anémies du nourrisson secondaires à une spoliation sanguine telles que placenta prævia.*

— *La maladie hémorragique du nouveau-né* (par avitaminose K), soit que celle-ci provoque une érythroblastose secondaire, soit que, au contraire, la maladie hémolytique se manifeste sous une marque hémorragique comme dans notre observation 35 où la malade perdit son huitième enfant de purpura avec hémorragies digestives. Quoi qu'il en soit, la vitamine K est toujours indiquée. Il semble enfin, que les manifestations hémorragiques de la maladie hémolytique soient moins fréquentes qu'il n'est classique.

d) *Dans l'anasarque fœto-placentaire :*

On sait que l'œdème généralisé du fœtus peut se voir en dehors des incompatibilités sanguines. C'est ainsi que Miss POTTER a trouvé 17 % d'anasarque en dehors de l'érythroblastose.

Il peut s'agir de causes fœtales ; rénales ; hépatiques ; cardiaques ; péritonéales.

— *ovulaires* : anomalies placentaires, troubles de la circulation funiculaire par brièveté, torsion ou phlébite du cordon ;

— *Maternelles* : syphilis, néphrite, chlorurémique.

Signalons enfin, qu'à la Clinique obstétricale, Messieurs PIGEAUD, DUMONT, NEUMANN et BLANC, ont rapporté l'observation d'un nouveau-né présentant une ascite avec hépato-splénomégalie et érythroblastes à 400 %, alors que le père, la mère et les enfants étaient tous du groupe A 1 Rh +, et qu'aucune agglutinine irrégulière ne put être mise en évidence dans le sang maternel. L'enfant guérit d'ailleurs fort bien et jamais l'étiologie n'a pu être précisée.

e) *Dans la mort du fœtus in utero :*

Le rôle de l'iso-immunisation Rhésus, dans la genèse d'un obitus fœtal peut être méconnu.

Là encore, la syphilis doit être éliminée. Nous avons déjà exposé les difficultés de diagnostic que peuvent soulever une néphropathie gravidique, la prolongation de la grossesse au-delà du terme, une cause ovulaire telle qu'une brièveté vraie ou relative du cordon.

Notre observation 42 constitue un exemple frappant de la complexité de certains faits, qu'il est parfois impossible de résoudre.

C'est dans ces cas que la vérification anatomique et l'anatomo-pathologie microscopique peuvent trancher le débat.

LA MALADIE HEMOLYTIQUE PAR ANTAGONISME A.B.O.

Nous rapportons 18 observations de maladie hémolytique par antagonisme A. B. O. Nous distinguerons les formes cliniques suivantes :

- l'ictère bénin précoce, forme la plus fréquente : 13 cas ;
- les formes graves, 2 cas, soit :
 - Ictère grave : 1 cas ;
 - Ictère nucléaire ;
 - Mort du fœtus in utero : 1 cas ;
 - Avortement.

— enfin quelques tableaux atypiques dans lesquels le rôle de l'antagonisme A. B. O. est discuté (3 observations).

I. — ETIOLOGIE.

Dans douze cas, il s'agit de multipares, dans six cas il s'agit de primipares, indemnes de transfusions antérieures. Comme nous l'avons déjà vu, la survenue de tels accidents chez la primipare est possible, l'anticorps anti-A ou anti-B responsable se trouvant spontanément dans le sérum des femmes du groupe O ou des groupes A et B, sans qu'il y ait lieu d'invoquer une première grossesse ou une transfusion immunisatrice.

Dans 14 cas, il s'est agi d'une iso-immunisation anti-A avec mère O et fœtus du groupe A. Jamais nous n'avons rencontré de mère du groupe B avec iso-immunisation anti-A.

Dans 4 cas, il s'est agi d'une iso-immunisation anti-B avec mère du groupe O dans 3 cas, et du groupe A₁ dans 1 cas, le fœtus étant toujours du groupe B.

Dans 2 cas, il y a concurrence des agglutinogènes, avec mère Rh — et fœtus Rh +, sans iso-immunisation anti-Rh décevable.

L'association d'une discordance Rhésus sans iso-immunisation, à une iso-immunisation anti-A ou anti-B est intéressante à souligner, puisque dans ces cas, nous avons assisté à des manifestations bénignes de la maladie hémolytique du type anti-A ou anti-B.

On sait que des auteurs, LUCIA et HUNT [152], WITEBSKI [269], KROMME [125], ont insisté sur l'intérêt de cette association ; ils pensent qu'elle constitue un facteur favorable pour l'enfant l'iso-immunisation anti-A ou anti-B, en se développant, met à l'abri de l'iso-immunisation anti-Rhésus, et les accidents provoqués par l'iso-immunisation anti-A ou anti-B sont moins graves que ceux provoqués par l'iso-immunisation anti-Rhésus.

On pourrait alors penser que la mère possède un pouvoir « sécréteur » d'anticorps anti-A ou B, alors qu'elle ne possède pas le triste privilège de sécréter des anticorps anti-Rh. Cependant, une observation troublante de R. GARMIER complique ces faits : elle concerne une femme O Rh —, dont le mari est A Rh + ; lors de la troisième grossesse, l'enfant présente un ictère grave par iso-immunisation Rhésus. Lors de la quatrième grossesse, apparition d'un ictère grave également, mais les dosages d'anticorps montrent qu'il s'agit alors d'une iso-immunisation anti-A et non plus d'une iso-immunisation Rhésus. BRANCATO a rapporté en 1949 une observation du même type.

II. — L'ICTÈRE BÉNIN PRÉCOCE

Nous apportons 13 observations d'ictère bénin précoce.

L'affection s'est manifestée essentiellement par :

1) *L'ictère* :

Celui-ci est apparu dans dix cas avant 24 heures, dans deux cas entre la 24^e et la 48^e heure.

Cet ictère est le plus souvent discret, analogue à l'ictère physiologique ; il est parfois plus accentué, soit orangé, soit même foncé.

2) *Le foie et la rate* peuvent être perceptibles. Il n'existe jamais d'hypertrophie considérable.

3) *L'enfant est parfois hypotonique*, apathique. Ce phénomène persiste de 2 à 4 jours, puis disparaît.

4) *L'anémie* a été constatée 6 fois, mais le plus souvent, elle est discrète entre 4 millions et 4.500.000 G. R. Dans 2 cas, seulement, nous l'avons relevée entre 3.500.000 et 4 millions. L'érythroblastose était nette, dans 3 cas à 11, 20, et 32 %. Dans tous les autres cas, elle était absente ou normale.

5) *Le taux de bilirubine* nous a permis soit de surseoir à toute thérapeutique, soit au contraire, devant une élévation inquiétante (un cas avec 50 mgr. % à 48 h.) de pratiquer l'E. S. T.

L'évolution de nos 13 observations a été favorable, soit spontanément, soit après E. S. T. dans les cas où il nous a semblé prudent de la pratiquer.

III. — LES FORMES GRAVES

a) *Ictère grave* : Nous rapportons une observation dans laquelle l'ictère s'accompagne de signes de gravité.

Il s'agissait d'une grossesse prolongée de 15 jours. Le liquide amniotique était méconial, l'enfant fut réanimé 5 minutes bien que l'accouchement ait été parfait.

— 26 heures après la naissance, apparaissait un ictère net, la rate était peu hypertrophiée, mais très dure, le foie gros, l'anémie à 3.270.000.

— le 3^e jour l'enfant est agité, il réagit violemment au moindre bruit, présente des mouvements désordonnés et brusques, sans signes nerveux objectifs. La bilirubine est 22 mgr. %.

Un certain nombre de circonstances n'ont pas permis la réalisation d'une E. S. T. à ce moment, en particulier l'impossibilité technique du catéchérisme de la veine ombilicale.

— on fait seulement une transfusion de 50 cc. de sang antigénique A. Les phénomènes s'améliorent, l'ictère diminue.

— au 10^e jour, alors que l'enfant est depuis le 3^e jour au lait demi écrémé en poudre (en raison de la présence d'agglutinines anti-A dans le lait maternel) il présente une diarrhée importante, avec chute pondérale de 210 gr. en 24 heures, température à 39°2. Grâce au traitement, les phénomènes cédèrent, et l'enfant guérit.

Il n'en reste pas moins que nous qualifions cet ictère de grave, car il s'est accompagné de signes de souffrance avant et après la naissance. En particulier, les signes nerveux subjectifs

ont été importants, au point que l'on a cru à un ictère nucléaire que l'on a éliminé en raison de l'absence de signes objectifs et surtout l'évolution ultérieure (Revue à un an, cette enfant est intelligente et ne présente aucune séquelle psycho-motrice).

Nous faisons abstraction en le qualifiant d'ictère grave, des phénomènes digestifs infectieux, qui sont survenus à titre de complication indépendante de la maladie hémolytique.

b) *L'ictère nucléaire*. Nous n'avons personnellement, jamais constaté d'ictère nucléaire au cours de la maladie hémolytique par antagonisme A. B. O. Cependant notre malade de l'observation 43-44, avait perdu son second enfant à 3 mois, alors qu'à la naissance, cette enfant avait présenté un ictère précoce avec rejet de la tête en arrière.

Nous avons d'ailleurs retrouvé dans la littérature étrangère une observation rapportée par SINCILIANO et MITTIJA concernant un ictère nucléaire consécutif à une iso-immunisation maternelle anti-B.

De tels faits sont donc exceptionnels mais possibles.

c) *La mort du fœtus in utero*. Nous rapportons une observation dans laquelle l'accouchement survient à 8 mois, l'enfant étant macéré (Obs. n° 57). Les examens sanguins ultérieurs nous ont montré de façon indiscutable que l'iso-immunisation anti-A était en cause.

De tels faits sont maintenant, bien connus. JOUVENCEAUX, dans sa thèse, en citait 3 observations américaines, dont l'une avec anarsaque fœto-placentaire. R. GARMIER en a rapporté, depuis, une autre observation.

d) *L'avortement*. C'est essentiellement à LAFFONT et ASSUS, que l'on doit la connaissance de tels faits.

Nous rapportons deux observations dans les antécédents desquelles nous retrouvons des avortements spontanés susceptibles d'être rattachés à l'iso-immunisation A. B. O.

— Dans l'observation 43, la 3^e grossesse s'interrompt spontanément à 3 mois. L'œuf mort fut retenu in utéro 5 mois et s'évacua spontanément.

— Dans l'observation 47, sur 9 grossesses on constate 5 avortements spontanés. Eliminons celui qui survint lors de la première grossesse qui peut être dû à des causes gynécologiques. Restent 4 avortements spontanés à deux mois et demi, suivis de

l'évacuation d'un œuf mort, survenant lors des 4^e, 6^e, 7^e et 8^e grossesses.

Il semble donc que l'iso-immunisation en A. B. O. puisse provoquer des avortements (pas plus fréquemment dans nos observations que l'iso-immunisation anti Rh), et que ceux-ci soient plus précoces que dans l'iso-immunisation anti-Rh.

IV. — LES MANIFESTATIONS ATYPIQUES

Nos observations font état de :

— Un cas de débilité congénitale.

— Trois cas de mort rapide du nouveau-né.

— Deux cas de malformations associées à la maladie hémolytique.

a) *Débilité congénitale*. L'enfant L. (Obs. 60) naît spontanément à terme, mais ne pèse que 2.450 gr. Au cours des examens systématiques, un antagonisme fœto-maternel B. O. est découvert avec présence dans le sang maternel d'agglutinines anti-B hypermunitaires.

Comme dans l'observation de débilité, dont nous avons fait mention dans nos cas d'iso-immunisation anti-Rhésus, nous posons la question suivante, que nous ne pourrons actuellement résoudre : s'agit-il d'une coïncidence, ou existe-t-il des relations de cause à effet entre ces deux phénomènes ?

b) *Malformations* : L'obs. 58 fait état d'un enfant de 4.500 gr. né à terme, qui présente un ictère précoc., qui se fonce, devient marron, accompagné d'hépto-splénomégalie et d'anémie. L'enfant est mongol, avec écartement des yeux, épicanthus, chro-naxie vestibulaire à 285.

La maladie hémolytique par antagonisme OA était très fortement suggérée par l'ictère précoc., l'hépto-splénomégalie, l'anémie, le groupe A de l'enfant et la présence d'un anticorps incomplet anti-A de titre élevé dans le sérum maternel.

L'enfant mourut à 1 mois d'un état toxique avec otite.

Là encore, nous pensons que l'association de la malformation et de la maladie hémolytique est une coïncidence.

A signaler, que dans l'obs. 45, existait une grosse hernie ombilicale.

c) *La mort du nouveau-né* : Dans l'observation 59 l'enfant

est extrait par Césarienne, pratiquée dès le début du travail, pour bassin rétréci. On le réanime plus de 10 minutes. Au bout de 2 jours, il vomit. Le foie et la rate sont hypertrophiés. L'anémie est à 3.640.000 G. R. L'iso-immunisation O. A. est suggérée par la présence de l'anticorps anti-A sous forme incomplète immunitaire. Au 3^e jour l'enfant meurt.

A l'autopsie : le foie est gros. Il existe une péricardite. L'examen histologique n'a pas permis de confirmer la maladie hémolytique.

De même dans l'observation 47, nous relevons dans les antécédents deux cas de mort rapide et inexplicable de l'enfant : à la 3^e grossesse, accouchement déclenché à terme par la méthode de WATSON-HAUCH pour bassin G. R., accouchement spontané en siège, mort de l'enfant à la 7^e heure. — à la 5^e grossesse, accouchement provoqué 15 jours avant terme par bougie, expulsion spontanée d'un enfant de 3.500 gr. qui se cyanose et meurt rapidement.

Il semble bien, que dans ces 3 cas, il existe une fragilité particulière du fœtus, dont la maladie hémolytique donne vraisemblablement l'explication.

Le diagnostic de la maladie hémolytique par iso-immunisation A.B.O.

Lorsque la symptomatologie clinique fait penser à un syndrome hémolytique chez un nouveau-né, le rôle de l'iso-immunisation A. B. O. sera affirmé sur les examens suivants :

1^o — Le groupage sanguin montrant que la mère est le plus souvent du groupe O et le fœtus du groupe A ou B ou A.B. Plus rarement la mère est du groupe A et le fœtus du groupe B, ou réciproquement la mère est du groupe B et le fœtus du groupe A.

2^o — Le test de Coombs, direct chez l'enfant à la naissance, est négatif dans toutes nos observations, comme ce fait est classique.

3^o — Il faut chercher à mettre en évidence, dans le sérum maternel, des anticorps anti-A ou anti-B sous forme hyper-immunitaire. Or cette recherche se heurte à trois ordres de difficultés :

a) des anticorps anti-A ou anti-B existent normalement chez tous les sujets O. Ces anticorps normaux masquent les anticorps immunitaires éventuels. Des artifices de laboratoire (élimination des agglutinines par chauffage ou saturation) sont nécessaires pour s'en débarrasser ;

b) des anticorps anti-A ou anti-B incomplets peuvent exister en dehors de la grossesse hétéro-spécifique ;

c) très souvent il nous est apparu que les anticorps maternels incomplets, considérés comme responsables de l'atteinte de l'enfant, ne sont pas mis en évidence dans le sérum maternel au moment de l'accouchement : ils n'apparaissent que dans les semaines qui suivent. Ce fait qui n'est pas classique nous est apparu nettement dans 4 obs. : n^{os} 48, 52, 55, 57.

Si l'on ajoute à ces difficultés, la négativité déjà mentionnée du test de Coombs chez le nouveau-né, on conçoit la pauvreté des critères sérologiques dans cette forme de Maladie Hémolytique par rapport à leur netteté dans l'iso-immunisation Rhésus. Le diagnostic positif est donc difficile.

Quant au diagnostic différentiel, il se pose exactement de la même façon que dans les formes cliniques de la Maladie Hémolytique par iso-immunisation anti-Rhésus. On conçoit cependant :

1° — que le diagnostic différentiel avec l'ictère idiopathique bénin est quelquefois difficile, et que seuls les examens hématologiques et sérologiques peuvent trancher.

2° — que la maladie hémolytique par iso-immunisation anti-Rh doit être, elle aussi, éliminée. C'est la distinction sérologique entre les anticorps anti-Rh et anti-A ou anti-B qui tranche. Cette distinction devient particulièrement intéressante, quand on voit se succéder dans une même fratrie, des accidents par iso-immunisation anti-Rhésus puis par immunisation anti-A ou anti-B ou réciproquement, comme dans les observations de GARMIER et de BRANCATO.

Etude comparative des manifestations cliniques de la maladie hémolytique en fonction de l'étiologie : Rh ou A.B.O.

En comparant les tableaux cliniques de la Maladie Hémolytique, suivant qu'il s'agisse d'incompatibilité Rh ou A. B. O., nous avons vu que toutes les manifestations étaient superposables. Cependant notre impression confirme l'opinion classique de la plus grande gravité de l'incompatibilité Rh : plus grande fréquence de la forme ictère grave, plus grande incidence de l'ictère nucléaire, de la mort du fœtus in utéro, plus haut degré de l'anémie. L'atteinte par incompatibilité A. B. O. se manifeste surtout par la forme dite « ictère bénin précoce », étant entendu que ce diagnostic ne sera pratiquement pas porté au cours de la maladie, mais seulement lorsque celle-ci aura fait la preuve de son évolution bénigne et spontanée. Au cours des trois premiers jours, la même surveillance rigoureuse sera instituée, qu'il s'agisse de l'une ou de l'autre forme étiologique.

En ce qui concerne les avortements, nous n'avons pas trouvé, (dans les antécédents des malades de nos observations) une fréquence plus grande au cours de l'iso-immunisation A. B. O. ; la seule différence notable semble être la plus grande précocité de ces accidents dans cette dernière forme, par rapport à l'incompatibilité Rhésus.

Les manifestations maternelles au cours de la maladie hémolytique.

Deux manifestations maternelles sont classiques au cours des grossesses compliquées de maladies hémolytiques, ce sont les néphropathies gravidiques et les ictères maternels (BESSIS).

En ce qui concerne les néphropathies nous relevons seulement trois observations d'association de néphropathie et d'iso-immunisation.

La première, concerne notre observation de fibrinolyse, après mort fœtale. Au 6^e mois lorsque le fœtus mourut in utéro, la mère présentait de l'albuminurie sans hypertension, ni œdème.

La 2^e observation (n° 42), concerne cette observation complexe dans laquelle le fœtus mourut in utéro à terme dépassé de 18 jours. Or, cette femme syphilitique bien traité, présentait une hypertension artérielle 20/13,5 accompagnée d'œdèmes, sans albuminurie. Il existait un anticorps anti-Rh incomplet dans son sang.

La 3^e observation (n° 57), concerne notre seul cas de mort du fœtus in utéro par incompatibilité « A ». A 7 mois et demi, la gestante avait présenté de l'albuminurie et des œdèmes fugaces, la tension artérielle n'a pas été prise. A 8 mois, elle accouche d'un macéré.

Par conséquent, sur 63 observations de maladie hémolytique nous rencontrons 3 observations de manifestations néphropathiques et ceci dans 3 cas de mort fœtale in utéro.

Comment expliquer ces faits ? S'agit-il d'une complication maternelle de l'hémolyse fœtale, se manifestant essentiellement dans les formes majeures d'iso-immunisation, telles la mort fœtale in utéro.

Ne s'agit-il pas au contraire d'une association fortuite ? Au cours de toutes les néphropathies gravidiques traitées au service de la Pathologie de la grossesse, depuis 5 ans, le Professeur PRIGEAUD recherche systématiquement le groupe sanguin maternel, et si la femme est Rh négatif, les agglutinines sont recherchées. Il n'a de cette manière dépisté aucune iso-immunisation anti-Rh ou anti-A ou B chez des femmes atteintes de néphropathies gravidiques.

En ce qui concerne la survenue d'ictère chez la mère au cours d'une grossesse compliquée de maladie hémolytique, nous n'avons jamais rencontré de tels faits, (sauf dans l'obs. 53, mais la gestante souffrait de coliques hépatiques).

La seule complication maternelle majeure authentique dont nous puissions faire état, est la fibrinolyse maternelle compliquant la rétention in utéro depuis plusieurs mois, d'un fœtus macéré. De tels cas peuvent être mortels. La déduction thérapeutique est la suivante : si le fœtus meurt in utéro du fait d'une iso-immunisation anti-Rhésus, il faut provoquer l'évacuation utérine si la rétention dépasse 15 jours ; de telle sorte, les phénomènes de fibrinolyse pourront, peut-être, être évités.

QUATRIÈME PARTIE

LE TRAITEMENT

Nous envisagerons successivement le traitement prophylactique et le traitement curatif de la maladie péri-natale.

I. — LE TRAITEMENT PREVENTIF

Nous envisagerons successivement :

- les méthodes.
- les indications.

A. — LES MÉTHODES :

L'étude des méthodes comporte :

- les essais de traitement médical,
- le traitement obstétrical.

a) *Les essais de traitement médical*

Le nombre des substances médicamenteuses qui ont été administrées à la mère au cours de la grossesse pour s'opposer à la sécrétion d'anticorps hémolytiques est élevé. Leur nombre et leur diversité prouve leur inefficacité. Nous citerons :

— les hématopoïétiques : les extraits hépatiques, le fer, étaient, il y a longtemps déjà, préconisés par PÉHU et BROCHIER.

— les hormones : la progestérone, les œstrogènes ont été successivement préconisés, soit isolés, soit associés. Aucun résultat probant n'est relevé dans la littérature. Plus récemment Cortisone et A. C. T. H. ont fait naître de grands espoirs du fait de leurs propriétés curatrices dans certains cas de maladie hémolytique acquise de l'adulte. Les échecs ont été de règle au cours de la grossesse (CORELLI [54], HUNTER [112]).

— les vitamines : qu'il s'agisse de la vitamine K, qui limiterait plutôt les complications hémorragiques, ou de la vitamine E ; l' α -tocopherol a été préconisé en Hollande par TEN BERGE et VAN ASSEN [242].

— des substances diverses : telles que l'urotropine ont été préconisées par certains auteurs ; les acides aminés ont paru à d'autres jouer un rôle favorable, de même que les antihistaminiques de synthèse. Enfin, MOLONEY [166] a utilisé le disulfonate d'éthylène.

Outre ces substances médicamenteuses, des procédés biologiques ont été étudiés.

-- la désensibilisation tentée par BROOMAN en 1944.

-- le principe de la compétition des antigènes par les vaccinations associées (WIENER, VAN LOGHEM).

— la neutralisation des anticorps au moyen d'Haptènes Rh qui préconisée par CARTER n'a donné que des échecs à HAMILTON, GREENWALT, etc. [93, 85].

Ainsi, à la lumière de la lecture de multiples publications mondiales, peut-on dire, actuellement, qu'il n'existe pas de traitement médicamenteux ou biologique efficace. Dans nos observations de multiples traitements ont été donnés, à titre de principe. Nous n'en avons même pas fait mention dans nos observations.

b) *Le traitement obstétrical :*

Nous éliminons, bien entendu, dans le cadre du traitement préventif, la ligature des trompes, l'avortement thérapeutique, et l'insémination artificielle à l'aide d'un donneur Rh négatif, dont le bien fondé ne peut être soutenu, pour des raisons médicales, suffisantes à elles seules, et pour des raisons extra-médicales évidentes.

Le seul traitement préventif à discuter est *l'interruption de la grossesse avant terme*, le fœtus étant viable. En effet, le fœtus in utero pâtit de l'hémolyse provoquée par les anticorps maternels surtout en fin de grossesse. Il peut, soit mourir in utero au cours du dernier mois, soit naître vivant et présenter une atteinte hémolytique d'autant plus grave qu'il a été soumis plus longtemps aux anticorps maternels. C'est pourquoi aux Etats-Unis,

dès 1945, DIAMOND préconisait l'accouchement prématuré provoqué.

Deux méthodes ont été utilisées :

— La Césarienne abdominale.

— L'accouchement prématuré provoqué (A. P. P.).

En dehors de tout rétrécissement du bassin, la Césarienne abdominale a donné à CHRISTIAENS, des résultats inférieurs à ceux obtenus par l'accouchement prématuré provoqué (LACOMME et BESSIS).

Quant à l'accouchement prématuré provoqué, ses effets heureux semblaient évidents à la majorité des auteurs français (LACOMME, PIGEAUD, REVOL, etc.) et étrangers, lorsque DIAMOND en Amérique, MOLLISON [161] en Angleterre ont affirmé que l'accouchement prématuré provoqué augmentait la fréquence de l'ictère nucléaire qui passait dans la statistique de MOLLISON de 10 % lorsque l'enfant naissait à terme, à 20 % lorsque l'accouchement était déclenché avant terme. ALLEN, DIAMOND et VAUGHAM [2] font état d'une statistique dans laquelle la suppression de l'accouchement prématuré provoqué ferait tomber la proportion d'ictères nucléaires de 28,6 % en 1945 à 2 % en 1949. Bien plus, pour AIDIN [1], la prématurité à elle seule provoque des ictères nucléaires en dehors de toute incompatibilité sanguine fœto-maternelle.

Qu'en penser ? L'accouchement prématuré provoqué est-il indiqué dans la maladie hémolytique péri-natale ? C'est le problème que nous avons essayé de résoudre en dépouillant nos 63 observations de maladie hémolytique par incompatibilité Rh ou A. B. O. dans lesquelles la grossesse a été interrompue volontairement avant terme dans 21 cas.

Nous discuterons longuement de la comparaison des résultats obtenus, dans le chapitre qui leur est consacré. Disons tout de suite que l'A. P. P. *pratiqué moins de un mois avant terme* nous a paru :

— d'une part, ne pas augmenter l'incidence de l'ictère nucléaire ;

— d'autre part, permettre d'obtenir des enfants paraissant moins gravement atteints à la naissance.

B. — LES INDICATIONS.

Nous éliminerons les indications du traitement préventif qui ont peu d'intérêt, puisque les résultats thérapeutiques actuels sont nuls. *Nous envisagerons les indications de l'accouchement prématuré provoqué.*

a) Dans l'iso-immunisation anti-A ou anti-B, l'A. P. P. est exceptionnellement indiqué du fait de la bénignité habituelle des accidents. Il n'est indiqué que si des accidents graves sont survenus lors d'une précédente gestation. C'est ainsi que nous l'avons pratiqué une fois dans l'obs. n° 43, trois semaines avant terme, avec bon résultat. Dans un autre cas (obs. 47), une césarienne abdominale fut pratiquée huit jours avant terme, en raison d'une dystocie osseuse surajoutée (bassin généralement rétréci).

b) C'est dans l'immunisation anti-Rhésus que se pose avec acuité le problème de l'indication de l'A. P. P. :

Certaines indications sont pour nous formelles, si :

— le père est Rh-positif homozygote ;

— le père étant hétérozygote, la courbe des anticorps maternels permet de pronostiquer un enfant Rh positif.

L'absence d'antécédents de Maladie Hémolytique chez les enfants précédents (par exemple dans le cas d'une deuxième grossesse), ou l'existence de formes bénignes antérieures, ne justifient pas, à notre avis, des prévisions optimistes concernant l'enfant à naître (obs. 18, 21, 23).

De même en est-il du taux faible, en valeur absolue, des anticorps maternels. Ces deux notions ne semblent pas devoir influencer la décision de l'A. P. P. lorsque celui-ci est indiqué du fait de la connaissance du groupe Rh positif de l'enfant à naître.

Dans ces cas, nous provoquons l'accouchement de 21 à 30 jours avant le terme prévu, si le développement et la vitalité fœtaux, recherchés cliniquement, radiologiquement le permettent.

Certaines indications sont discutables :

si, le père étant hétérozygote, les agglutinines restent stationnaires ou décroissent dans les derniers mois, ou si encore on ne possède qu'un ou deux dosages pratiqués en fin de grossesse.

Ce ne sont pas alors les indications de l'A. P. P. qui sont discutables, mais le diagnostic du groupe Rh de l'enfant à naître qui est délicat.

Dans ces cas, nous provoquons l'accouchement 10 à 15 jours avant terme : si l'enfant est Rh négatif, son développement est suffisant et il n'y a rien à perdre.

Par contre, nous sommes hostiles au déclenchement de l'accouchement plus de un mois avant terme. Dans l'obs. n° 1, l'accouchement avait été déclanché 6 semaines avant terme, l'enfant pesait 2,040 gr. Il est mort rapidement.

Cette observation nous a paru particulièrement instructive. Ceci se passait en 1949, nous n'avons jamais recommencé.

De même, dans les observations 11, 12, 13, concernant une grossesse trigemellaire, l'accouchement s'est déclanché spontanément à 7 mois et demi bien que la gestante ait été gardée au lit depuis déjà 20 jours, et les 3 enfants sont morts rapidement.

Quant à la technique d'évacuation utérine utilisée, nous écartons la Césarienne prophylactique systématique ; elle donne des résultats foetaux inférieurs à l'accouchement prématuré provoqué, ceci, bien entendu en dehors de toute dystocie. Par contre, dans 2 observations, nous l'avons utilisée avant terme en raison de dystocie pelvienne ou utérine surajoutée.

Pour déclancher l'accouchement par les voies naturelles, nous disposons de deux techniques :

— les moyens mécaniques représentés par la bougie de Kraüse ou de Trillat.

— les moyens médicamenteux représentés soit par la méthode de Watson-Hauch utilisant les extraits post-hypophysaires et la quinine, soit les extraits hypophysaires seuls administrés en perfusion intra-veineuse.

Nous avons dans l'ensemble peu utilisé les moyens médicamenteux infidèles, au profit de la bougie de Kraüse qui nous a donné de bons résultats.

Soulignons que ce traitement préventif obstétrical ne se discute que dans la mesure où l'on est sûr qu'immédiatement à sa naissance, l'enfant pourra bénéficier de l'E. S. T.

II. — LE TRAITEMENT CURATIF

L'enfant était né, le diagnostic d'atteinte hémolytique ayant été posé avec certitude, de quelles méthodes thérapeutiques dispose-t-on :

A. — Les méthodes thérapeutiques.

1) L'exsanguino-transfusion qui est le geste thérapeutique essentiel dans les cas graves.

2) La transfusion simple.

3) Le traitement médical consécutif.

4) Enfin doit être envisagée la prévention des accidents secondaires ou tardifs en relation avec l'allaitement maternel.

1) *L'exsanguino-transfusion* (E. S. T.).

Alors que la transfusion sanguine était déjà pratiquée dans le traitement de l'érythroblastose fœtale bien avant la découverte des incompatibilités sanguines, l'E. S. T. est une méthode thérapeutique relativement récente puisqu'elle a été introduite en thérapeutique en 1947, aux Etats-Unis par WALLERSTEIN [253]. Depuis son emploi s'est généralisé et les modalités s'en sont modifiées. Aux E. S. T. comportant une soustraction et une injection d'une faible quantité de sang, on a substitué des E. S. T. plus massives de l'ordre de 500 cc., soit environ le double de la masse sanguine du nouveau-né.

a) Les voies d'introduction ont été successivement représentées par le sinus longitudinal supérieur, (au niveau de la grande fontanelle) et les veines des membres. Il semble, qu'actuellement la voie ombilicale soit admise par la majorité des auteurs, du fait de sa commodité. Le cordon ayant été sectionné de 4 à 6 cm. de l'ombilic, le cathéter de DIAMOND en polythène, introduit par la veine ombilicale, permet de parvenir au niveau de la veine cave inférieure.

La voie ombilicale est perméable jusqu'au 2^e jour, ou au 3^e, nous l'avons même trouvé perméable une fois au 5^e jour.

Après saignées et injections successives de 12 cc. à 20 cc. chaque fois, on s'arrête à 500 cc. environ. Le cordon est alors lié suivant la technique habituelle.

S'il est nécessaire de répéter ultérieurement l'E. S. T., la voie ombilicale sera encore possible. Sinon, on a recours à la dénudation de la veine saphène interne, à la cuisse ; le cathéter de DIAMOND est introduit et poussé dans la veine fémorale, puis dans la veine iliaque et jusque dans la veine cave inférieure. Malheureusement, dans ce dernier cas, la saignée est quelquefois difficile, on a alors recours, parfois, à la section de l'artère radiale au poignet, mais cette méthode nous paraît ne pas être dénuée de risques, une anomalie dans les anastomoses artérielles pouvant alors être génératrice d'ischémie grave. Nous avons, cependant, dû utiliser cette méthode une fois.

b) La qualité du sang à injecter est à discuter :

-- dans les incompatibilités Rhésus, le sang injecté est du sang A. B. O. isogroupe, Rh négatif.

Le sang Rh négatif paraît supérieur à la majorité des auteurs, car il n'est pas susceptible d'être attaqué par les agglutinines anti-Rh contenues dans le sang fœtal. Cependant, certains auteurs, et en particulier HUBINONT [110] utilisent du sang antigénique Rh positif, pensant que de tels globules rouges sont susceptibles de fixer les agglutinines anti-Rhésus libres dans le sérum de l'enfant et ainsi éviter leur fixation au niveau des différents parenchymes, hépatique et cérébral en particulier. Nous avons utilisé cette technique une fois dans un cas d'ictère nucléaire (Obs. 20) et n'avons obtenu un résultat ni meilleur, ni moins bon qu'avec du sang Rh négatif.

Certains auteurs américains, en particulier ALLEN et DIAMOND [2], préconisent du sang de donneur du sexe féminin Rh négatif, les résultats seraient alors supérieurs à ceux du sang de donneur du sexe masculin. Une telle différence n'est pas admise par la majorité des auteurs. A Lyon, nous n'avons observé aucune différence et nous ne tenons compte que du groupage et du facteur Rh, sans accorder aucune valeur au sexe du donneur.

Nous n'avons pas non plus pratiqué, sur le sang utilisé, une épreuve de compatibilité avec le sérum maternel, comme le préconisent les auteurs anglais.

Nous utilisons du sang conservé (le plus frais possible) en flacon contenant 350 cc. de sang et 150 cc. de solution citrate-

glucose. Depuis quelques mois, nous ramenons l'hématocrite du sang injecté à un taux normal en éliminant, avant utilisation, 150 cc. du plasma surnageant au dessus des hématies sédimentées. Le sang est réchauffé à 37°.

Dans les incompatibilités « A » ou « B » la qualité du sang est plus complexe à définir. Le plus souvent, il s'agit d'iso-immunisation anti « A ». Le fœtus étant du groupe A, la mère du groupe 0, le fœtus possède dans son sang des agglutinines anti-A irrégulières hyper-immunitaires d'origine maternelle. Si l'on introduit du sang A iso-groupe, les hématies introduites seront susceptibles d'être agglutinées puis hémolysées par ces agglutinines. Si l'on introduit du sang O, on introduit en même temps des agglutinines normales anti-A et anti-B qui peuvent peut-être, jouer un rôle nocif sur le sang A du nouveau-né. Aussi utilise-t-on un sang artificiel composé d'hématies O (qui ne sont pas susceptibles de subir l'hémolyse) en solution dans un plasma A B, qui par définition, ne contient aucun des anticorps α et β . Bien entendu, le facteur Rhésus est le même que celui du receveur.

En ce qui concerne l'appareillage, nous nous servions au début de l'appareil de HENRY et JOUVELET, auquel nous adaptions un robinet à trois voies. Actuellement, nous nous servons de la seringue à trois voies de TZANCK qui nous paraît plus précise dans la mesure des quantités de sang injectées et retirées.

Nous ajouterons : qu'il est bon d'injecter, au cours de l'E. S. T. quelques centimètres cubes de gluconate de calcium... (1 cc. pour 100 cc. de sang) et que l'enfant doit être minutieusement surveillé, maintenu, réchauffé ; les réactions vaso-motrices doivent être surveillées ; des tonicardiaques sont administrés « à la demande ».

2) *La Transfusion*

Comme nous l'avons dit, c'est la première méthode curative utilisée. Tous les auteurs sont d'accord pour juger que l'E. S. T. lui est supérieure.

La qualité du sang injecté est la même que pour l'E. S. T. Un artifice fréquemment utilisé est l'introduction d'un sang sédimenté dont le plasma a été éliminé. On injecte alors une purée d'hématies, donc en nombre supérieur, sous un volume moindre. Nous avons utilisé le plus souvent, cette technique.

La voie d'introduction la plus simple est représentée par les veines épicroâniennes. En cas d'impossibilité, on a recours aux veines des membres : il faut alors, dénuder une veine du pli du coude, ou la saphène interne au niveau de la malléole.

3) *Le traitement médical.*

Après l'E. S. T. nous administrons systématiquement à l'enfant, de la pénicilline, per os, à la dose de 200.000 unités par jour pendant 5 à 6 jours pour éviter les complications infectieuses.

Systématiquement nous donnons de la vitamine K et de la thrombine plasmatique pour prévenir les exceptionnelles complications hémorragiques. Suivant les cas, les calmants du système nerveux, soit barbituriques, soit phénergan, soit chlorpromazine sont donnés en cas d'agitation ou de cris anormaux.

Les hématopoïétiques, extraits de foie, vitamine B 12, fer, sont administrés au prorata de l'anémie.

Les acides aminés, la méthionine, les Hydrolysats de protéine sont donnés surtout en cas d'œdèmes.

4) *Le choix du mode d'allaitement.*

Les agglutinines anti-Rh, anti-A ou anti-B peuvent passer dans le lait maternel. Aussi, depuis quelques années, l'allaitement maternel a été systématiquement proscrit dans la maladie hémolytique. CHRISTIAENS et GOUEMAND [49] ont insisté sur le rôle des agglutinines du lait dans l'aggravation de syndromes apparus dès la naissance ou dans l'apparition de manifestations hémolytiques tardives.

Par contre, MOULINIER [169], n'est pas systématique dans la contre-indication de l'allaitement maternel et il aboutit aux conclusions suivantes déduites de l'étude de 40 cas personnels :

1. — Les anticorps du type incomplet subissent une dénaturation partielle ou totale, dans l'estomac des enfants nés suivant la valeur du ph du liquide gastrique.

2. — Les anticorps introduits dans l'estomac, si leur activité immunologique n'est pas complètement abolie, sont susceptibles de passer dans la circulation de l'enfant.

3. — Ces anticorps introduits dans l'organisme, n'ont cliniquement, aucun effet nocif.

4. — L'interdiction de l'allaitement maternel des enfants atteints de maladie hémolytique par iso-immunisation ne doit pas être aussi absolue qu'on a bien voulu le dire et, sous surveillance biologique, il peut être toléré.

Dans nos observations, nous avons contre-indiqué l'allaitement maternel :

1. — Dans les manifestations graves de maladie hémolytique, les anticorps étant présents ou absents dans le lait.

En effet, l'examen pratiqué sur une faible quantité de lait peut ne pas montrer d'agglutinines ; rien ne prouve qu'un autre jour, sur un autre échantillon de lait, des anticorps ne puissent pas exister.

2. — Quand, dans le lait, existaient des anticorps pathologiques soit anti-Rh, soit anti-A ou B.

Nous avons autorisé l'allaitement maternel :

1. — Dans les formes peu graves quand il n'y avait pas d'agglutinines.

2. — Dans les formes peu graves d'incompatibilités A ou B lorsque les anticorps ne revêtaient pas un aspect pathologique, c'est-à-dire qu'ils existaient sous forme complète et à un taux peu élevé.

Nous avons alors, toujours suivi ou fait suivre régulièrement ces nourrissons, tant par la clinique que par le laboratoire, pour dépister une éventuelle anémie secondaire.

B. — Les indications.

1) *De l'exsanguino-transfusion* : nous avons réalisé 35 E. S. T. dont 2 itératives.

a) *dans la maladie hémolytique par antagonisme Rhésus*, l'E. S. T. immédiate doit avoir des indications très larges. Très souvent nous l'avons pratiquée avant l'apparition de l'ictère chez un enfant Rh positif, nous basant sur :

— la couleur ictérique du sérum annonçant l'ictère clinique et objectivée par le taux élevé de la bilirubine.

— la positivité du test de Coombs.

- l'anémie, et l'érythroblastose au dessus de 10 %.
- les signes cliniques tels que hépato et splénomégalie.

Si, dans les jours qui suivent, le taux de bilirubine s'élève pour atteindre ou dépasser 20 mgr. %, l'E. S. T. doit être répétée. Nous l'avons ainsi répétée deux fois (obs. 62 et 63).

b) *dans l'ictère nucléaire déclaré*, certains auteurs s'abstiennent d'E. S. T. considérant qu'un enfant mort vaut mieux qu'un idiot vivant. Nous n'avons pas admis cette façon de voir, et dans un cas d'ictère nucléaire avons pratiqué l'E. S. T., car l'idiotie majeure n'est pas d'apparition fatale à la suite de l'ictère nucléaire. En effet, comme nous le verrons plus loin, sur 4 enfants atteints à la naissance d'ictère nucléaire et remis après plus de 6 mois, l'un (Obs. 21) est d'intelligence paraissant normale (à 7 mois), un second (Obs. 19) présente un très léger retard à 2 ans, seul l'un d'eux (Obs. 20) âgé de 14 mois présente le grand tableau de débilité psycho-motrice et son avenir est évidemment fort sombre, quant au quatrième (Obs. 22) les parents déclarent son état satisfaisant à 7 mois.

c) *dans les formes mineures de la maladie hémolytique*, telles l'ictère précoce mais isolé (sans autre signe clinique) la surveillance du taux de bilirubine nous permet une expectative que nous abandonnons dès que le taux atteint 20 mgr. %.

En particulier, *dans les iso-immunisations anti-A ou anti-B*, cette conduite est le plus souvent de mise ; cependant, dans ces cas, nous avons pratiqué 6 fois l'E. S. T. :

— dans un cas (Obs. 44) un frère était mort d'ictère nucléaire et le sang de l'enfant présentait des signes d'auto-agglutination très marqués.

— dans un cas (Obs. 47) il existait des antécédents de polymortalité infantile impressionnants, non expliqués par le seul traumatisme obstétrical.

— dans trois cas (Obs. 48, 49, 55), nous avons pratiqué l'E. S. T. en raison de l'anémie et de l'érythroblastémie ajoutées à l'ictère.

— dans un cas (Obs. 52), en raison du taux très élevé de bilirubine à 50 mgr. %.

2. — *De la transfusion.*

La transfusion seule, après avoir été le remède héroïque, est passée au second plan : son efficacité est moindre que celle de l'exsanguino-transfusion.

Aussi la réserve-t-on :

a) Aux cas diagnostiqués (après le 3^e jour) dans lesquels l'E. S. T. est techniquement difficile (Obs. 56) et d'efficacité douteuse.

b) aux anémies persistant après l'E. S. T.

c) aux formes mineures avec anémie. Si l'anémie descend et se maintient, malgré le traitement médical, au-dessous de 3 millions, ou 3 millions 500.000, le taux de l'Hémoglobine donnant sans doute une indication plus valable que le chiffre des hématies.

Ces transfusions pourront être répétées à la demande.

3. — *Le traitement médical* : d'appoint est variable suivant les cas, nous n'y reviendrons pas ; de même nous ne reviendrons pas sur les indications et contre-indications de l'allaitement maternel.

RESULTATS IMMEDIATS

Nous envisagerons successivement :

- les résultats globaux.
- les résultats en fonction de l'étiologie.
- les résultats en fonction de la thérapeutique.

I. — RÉSULTATS GLOBAUX

Sur 63 observations de maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus et A. B. O., les résultats sont les suivants :

Mortalité globale : 17 cas, soit 27 %, se décomposant en

- morts du fœtus in utéro : 8 obs. soit 12,5 % environ ;
- morts après la naissance ; 9 obs., soit 14,5 % environ.

Enfants sortis vivants du Service : 46 soit 3 %

- parmi lesquels 41 sans complication grave, soit 65 %
- parmi lesquels 5, soit 8 % du chiffre global, ont été atteints d'ictère nucléaire.

II. — EN FONCTION DE L'ÉTIOLOGIE

Sur 63 observations, 45 concernent des incompatibilités Rhésus, 18 des incompatibilités A. B. O.

a) *Incompatibilité Rhésus* :

— mortalité : 14 cas, soit 31 %, dont :

7 morts du fœtus in utéro.

7 morts après la naissance.

— sortis vivants du Service : 31 enfants soit 69 % environ dont 26 sans complications graves, soit 58 % environ ; 5 ont été atteints d'ictère nucléaire, soit 11 % environ.

b) *Incompatibilité A. B. O.* (18 obs.)

— mortalité globale : 3 soit 16,5 % environ dont :

1 mort du fœtus in utéro.

2 morts après la naissance.

— sortis vivants du Service : 15, soit 83,5 % environ sans complication grave ; aucun cas d'ictère nucléaire n'a été observé.

III. — EN FONCTION DE LA THÉRAPEUTIQUE

Il est impossible d'établir une statistique valable donnant un pourcentage exact de succès ou d'échecs en fonction de la thérapeutique. En particulier, en ce qui concerne la discussion des résultats de l'A. P. P. dans l'iso-immunisation anti-Rh, qui est la plus intéressante, un certain nombre de remarques s'imposent :

En premier lieu, deux thérapeutiques, l'A. P. P. et l'E. S. T., ayant été utilisées concurremment, l'on ne peut juger de l'une qu'en comparant les cas où la seconde a été utilisée, dans des conditions identiques : Si l'on veut comparer l'état des enfants, nés par A. P. P., par rapport aux enfants nés à terme, il ne faut considérer que des enfants ayant reçu une E. S. T. précoce. En effet, dans les cas d'A. P. P., le diagnostic ayant été fait au cours de la grossesse, la thérapeutique est mise en œuvre immédiatement à la naissance. Au contraire, chez les enfants nés à terme, l'E. S. T. a souvent été tardive et les mauvais résultats peuvent alors être imputés au retard de l'E. S. T. aussi bien qu'au fait que la grossesse a atteint son terme. Ce premier fait fausse donc les statistiques en aggravant les résultats chez les enfants nés à terme.

Par contre, on peut remarquer que, si le diagnostic n'a pas été fait au cours de la grossesse, c'est souvent qu'il n'y avait aucun antécédent de maladie hémolytique antérieure ; dans ces

cas, la maladie devait, à priori, être moins sévère. Nous pensons que, lorsque de tels antécédents existent, ils constituent un élément de pronostic défavorable (étant entendu que la réciproque n'est pas vraie et que ce pronostic n'est pas forcément favorable du fait de l'absence d'antécédents).

Ce second fait fausse une statistique comparative, en aggravant les résultats constatés chez les enfants nés par A. P. P., et explique un nombre relativement considérable de cas bénins, chez les enfants nés à terme, cas qui correspondent à des premiers atteints au cours d'une iso-immunisation maternelle débutante.

Enfin, dans une statistique d'accouchements à terme, sont éliminés les cas dans lesquels le fœtus meurt in utero, en fin de grossesse, ou au cours du travail. Si l'A. P. P. est pratiqué 30 à 15 jours avant terme, la statistique fera état de ces enfants qui naissent alors vivants, grevant les résultats d'accidents, mis sur le compte de la thérapeutique, alors qu'ils sont en réalité le fait de la gravité de la maladie hémolytique.

Nous n'essaierons donc pas de comparer les résultats globaux, d'une part chez les enfants nés par A. P. P., d'autre part, chez les enfants nés à terme. Une telle comparaison est nécessairement fausse, et les remarques précédentes expliquent les résultats apparemment moins bons de l'A. P. P., rapportés par certaines statistiques, celles-ci ne pouvant donc pas emporter notre conviction.

Les seuls points que nous croyons légitimes d'essayer de dégager de nos résultats concernent, d'une part les cas où l'enfant est mort in utero en fin de grossesse ou au cours du travail, ou immédiatement après la naissance et, d'autre part, les cas où un ictère nucléaire est apparu. Ce sont d'ailleurs en pratique, les deux seuls points qui sont importants à considérer :

— En premier lieu, il importe avant tout d'obtenir un enfant vivant auquel le traitement est susceptible de donner une chance ;

— En second lieu, il faut savoir si le danger de l'ictère nucléaire, chez l'enfant prématuré traité est réellement plus grand que chez l'enfant né à terme, dans les mêmes conditions.

1°) LA MORT DE L'ENFANT EN FONCTION DE L'ÂGE DE LA GROSSESSE : 14 de nos enfants sont morts de maladie hémolytique due au facteur Rhésus. 3 cas sont cependant à mettre à part :

a) L'observation n° 34, dans laquelle l'enfant meurt in utero à 6 mois de grossesse, donc au-dessus des ressources de la thérapeutique ;

b) L'observation n° 17 concerne un enfant mort à la fin de l'E. S. T. de syncope brutale, alors que son état ne nous paraissait pas particulièrement grave. BUHOT [35], LACOMME [127], CHRISTIAENS [51] rapportent également des accidents de ce type, imputables à l'E. S. T., sans d'ailleurs que leur pathogénie puisse être précisée avec certitude. Dans notre observation, nous avons utilisé le Largactil en injection intra-veineuse pour faciliter l'E. S. T. S'agit-il d'un déséquilibre vaso-moteur en relation avec cette thérapeutique ? Il ne semble pas : LACOMME l'utilise largement et ne lui rapporte pas les accidents qu'il a pu observer. S'agit-il, au contraire, d'un réflexe inhibiteur ou d'une embolie gazeuse ? Les vérifications macroscopiques et microscopiques ne nous ont pas permis de trancher.

c) Un autre cas (obs. 42) concerne un enfant mort in utero, à terme dépassé de 15 jours, dont la mère présentait, en plus de son immunisation anti-Rh, une syphilis traitée et une néphropathie gravidique : les examens nécropsiques n'ont pas permis de faire la part de chacune des causes précédentes, dans la mort de l'enfant.

Restent donc 11 observations utilisables de mort par maladie hémolytique. En fonction de l'âge de la grossesse, ces observations se répartissent ainsi :

— *Si l'on considère les cas où la grossesse s'est terminée avant 8 mois*, nous avons 4 morts sur les 5 cas présents dans nos observations (le seul survivant est l'enfant de l'obs. n° 16, né à 7 mois 3/4) : ces quatre enfants, nés vivants, sont morts rapidement et pour tous les quatre, une E. S. T. immédiate a été mise en œuvre. Pour les trois premiers (les jumeaux des obs. 11, 12 et 13), le déclenchement du travail avait été spontané, mais l'on était averti de leur maladie hémolytique ; pour le quatrième (obs. n° 1), un A. P. P. très précoce avait été tenté en raison des antécédents. *Le fait que ces quatre enfants sont morts très rapidement condamne la pratique de l'A. P. P. plus d'un mois avant terme.*

— *Si l'on considère les cas où la grossesse s'est terminée après 8 mois*, nous avons 7 cas mortels sur 36 maladies hémolytiques :

a) Un seul de ces 7 cas concerne un A. P. P. à 8 mois 1/4, ayant fait naître un enfant en état d'anasarque (obs. n° 33), mort immédiatement après la naissance ; ce cas était manifestement au-dessus de toute thérapeutique. *C'est notre seul cas mortel parmi les 16 A. P. P. que nous avons pratiqués après 8 mois ;*

b) Trois autres enfants sont morts in utero entre 8 mois et 8 mois 1/2 (obs. 35, 36 et 37) ; il est vraisemblable qu'un A. P. P. aurait fait naître des enfants très compromis et n'aurait guère modifié le résultat final ;

c) Trois autres enfants sont morts à terme sur 17 maladies hémolytiques, ayant atteint 9 mois de grossesse, dont deux au cours du travail (obs. 38 et 39) et un immédiatement après la naissance (obs. n° 32). *Pour ces trois cas, il est difficile de ne pas convenir qu'un A. P. P. peu après 8 mois aurait donné aux enfants une chance sérieuse.*

2°) L'ICTÈRE NUCLÉAIRE EN FONCTION DE L'ÂGE DE LA GROSSESSE : Nous avons vu survenir deux ictères nucléaires (19 et 22) sur 16 enfants nés par A. P. P. qui ont vécu. Dans ces deux cas, le diagnostic d'ictère nucléaire fut porté sur la constatation de signes neurologiques discrets : rejet de la tête en arrière, raideur réductible et temporaire ; aucune séquelle importante n'est actuellement à noter chez ces deux enfants.

Nous avons d'autre part, rencontré trois ictères nucléaires (obs. 20, 21 et 23) sur 14 enfants nés à terme et vivants. Nous avons déjà fait remarquer que, chez les enfants nés à terme, le diagnostic est, par conséquent, l'E. S. T. ont souvent été tardifs ; la maladie hémolytique n'était pas attendue. Cependant, dans un cas (obs. 21), l'enfant présentait dès la naissance des signes d'atteinte encéphalitique diffuse ; dans ce cas, le retard de l'E. S. T. sur les signes neurologiques était donc inévitable.

On peut aussi bien faire remarquer que dans nos deux cas d'ictère nucléaire après A. P. P., il s'est écoulé une période d'au moins 30 heures entre l'E. S. T. précoce, réalisée immédiatement à la naissance, et l'apparition des signes neurologiques. A l'époque où se situent ces deux observations, la courbe du taux de bilirubine n'était pas établie dans les suites d'E. S. T. précoce. Nous pensons, actuellement, que les renseignements fournis par cette courbe, peuvent faire prévoir la survenue des signes neuro-

logiques et faire répéter l'E. S. T. avant leur apparition. Peut-être les deux cas d'ictère nucléaire précédents pourraient-ils actuellement être évités ?

Tous les auteurs sont d'accord sur le fait que le seul traitement de la maladie hémolytique, l'E. S. T. du nouveau-né, n'a qu'une valeur préventive : réalisée après l'apparition des signes de gravité, elle n'a plus d'intérêt. Ce qui importe donc, c'est d'avoir, à la naissance, un enfant ne présentant pas de signes graves, neurologiques en particulier. Tel est le but de l'A. P. P. pratiqué au cours du dernier mois. En effet, chez les enfants atteints de maladie hémolytique sans syndrome de gravité à la naissance, l'E. S. T. est efficace, qu'elle soit précoce, immédiate et, dans certains cas, répétée. L'intérêt de la courbe de la bilirubine est de préciser les cas où la première E. S. T. a été insuffisante et où il est nécessaire d'en faire une seconde, toujours à titre préventif.

Le problème de l'A. P. P. ne peut être envisagé qu'en fonction du traitement et de la surveillance de l'enfant à la naissance : il est évident que l'A. P. P. n'est pas suffisant à lui seul, mais le traitement préventif après la naissance doit le compléter de façon efficace.

Ayant pratiqué à la fois l'A. P. P. et l'E. S. T. précoce dans un certain nombre de cas de maladies hémolytiques diagnostiquées, il nous est apparu que :

— l'incidence de l'ictère nucléaire n'était pas augmentée par rapport aux cas d'enfants nés à terme ;

— que la mortalité fœtale, en fin de grossesse ou au cours du travail, pouvait être diminuée ;

— que la mortalité après la naissance n'était pas augmentée.

Par contre, nous avons fait naître une fois par A. P. P. un enfant Rh négatif : aucune conséquence n'a paru en résulter pour ce dernier.

La pratique de l'A. P. P. est évidemment conditionnée par le dépistage au cours de la grossesse des iso-immunisations anti-Rh, c'est pourquoi nous pratiquons le « Rh-prénatal » systématique chez toutes les consultant.es de la Clinique obstétricale.

En ce qui concerne l'incompatibilité A. B. O., nous n'avons pratiqué l'A. P. P. que dans deux cas (obs. 44 et 47 ; dans ce dernier cas, il s'agissait de césarienne) où existaient des antécédents impressionnants. Nous avons obtenu de bons résultats.

Nous voulons souligner que nous ne méconnaissons pas que notre expérience repose sur un nombre d'observations relativement restreint. C'est pour cela que nous n'avons pas voulu dégager aucun pourcentage qui, statistiquement, n'aurait pas pu, croyons-nous, être valable.

Néanmoins, les conclusions que nous ont suggérées nos résultats, sont à rapprocher, en particulier, de celles que M. LACOMME et Th. BOREAU, également partisans de l'A. P. P., ont récemment publiées [127 *bis*].

RESULTATS ELOIGNES

L'avenir des enfants atteints à la naissance de maladie hémolytique est évidemment un des points les plus importants à étudier : ce n'est que si les enfants « rescapés » présentent un développement psycho-moteur normal que les thérapeutiques que nous proposons, accouchement prématuré provoqué et exsanguino-transfusion, sont justifiées.

La gravité des séquelles de l'ictère nucléaire est bien connue. Ces séquelles peuvent être neurologiques, sensorielles ou psychiques.

— En ce qui concerne les séquelles neurologiques, il peut s'agir d'hypertonie, de syndrome cérébelleux, de troubles de la déglutition ou d'épilepsie.

— Les troubles sensoriels consistent soit en baisse de l'acuité visuelle, cécité par papillite ou atrophie optique, ou surdité génératrice de mutité (CALVET [39]).

— Les séquelles psychiques sont variables depuis le retard intellectuel, les troubles du langage et de l'affectivité, le retard du développement moteur, et peuvent aller jusqu'à la grande débilité.

Tous ces faits ont été bien étudiés par BERTRAND, BESSIS, SÉGARRA-OBOL.

En ce qui concerne les séquelles psycho-motrices de l'ictère grave familial non compliqué d'atteinte nucléaire, les documents sont rares : GERVER et RICHARD, de New-York [76], ont examiné 66 enfants guéris de maladie hémolytique sans complication ner-

veuse. Ils ont comparé le niveau intellectuel de ces enfants à celui de leurs frères ou sœurs plus âgés, non atteints par la maladie hémolytique. Ils trouvent que dans l'ensemble, le coefficient intellectuel de ces enfants est inférieur à celui des témoins normaux, mais que la différence moyenne est faible et qu'il n'y a pas lieu de faire des réserves sur le pronostic éloigné de ces érythroblastoses sans complications nerveuses.

YANNET (cité par GERVER) et d'autres neuro-psychiâtres français et étrangers, ont envisagé le problème sous un angle différent : examinant des enfants ou des adultes jeunes retardés ou débiles, ils trouvent un pourcentage plus élevé que ne le voudrait la répartition statistique, d'enfants Rh positif dont les mères sont Rh négatif. Ils en concluent que le retard ou la débilité mentale peuvent constituer les séquelles d'une maladie hémolytique inapparente ou non diagnostiquée à la naissance.

Enfin, l'incidence de la maladie hémolytique par incompatibilité A. B. O. sur le développement psycho-moteur est mal établie. Nous connaissons une observation de BOULEZ et JOUVENCEAUX, concernant un ictère bénin précoce du nouveau-né qui guérit sans traitement ; l'enfant revu deux ans plus tard était un débile mental.

Il était donc, pour nous, du plus haut intérêt de revoir et d'examiner les enfants dont les observations font l'objet de cette thèse.

MÉTHODES D'EXAMEN

En accord avec Monsieur le Professeur DECHAUME, nous avons convoqué tous les enfants sortis vivants de la clinique obstétricale de Lyon, afin qu'ils soient examinés à la consultation de neuro-psychiâtrie infantile.

Ces examens ont été effectués en notre présence par les Docteurs LINE THÉVENIN et CHAMPETIER que nous remercions ici de leur collaboration et de leur dévouement.

Nous avons éliminé toutes les observations d'enfant dont le recul était inférieur à 6 mois. Nous avons pu ainsi examiner 21 enfants dont 14 avaient été atteints de maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus et 7 par incompatibilité A ou B.

Par contre, du fait de l'éloignement, quatre familles n'ont pu nous conduire leurs enfants pour examen. Nous avons pu cependant obtenir des renseignements par lettre. Deux de ces

enfants ont été examinés par leur médecin traitant qui nous ont communiqué les résultats de leurs examens.

Enfin, deux enfants ont été examinés dans d'autres services hospitaliers, l'un par le Professeur BERNHEIM (Obs. 21), l'autre à l'hôpital René SABRAN (Obs. 6), par le Docteur IMERT, et le Docteur CHEVALLIER. Nous les remercions des résultats qu'ils ont bien voulu nous communiquer.

Quatre enfants (Obs. 2, 7, 28, 29) n'ont pas été retrouvés, leur famille ayant changé d'adresse.

Par conséquent, notre enquête porte sur 28 enfants, dont 23 ont été examinés par des spécialistes d'enfants ou de neuro-psychiatrie infantile, deux par leur médecin traitant, et pour trois enfants la famille nous a fait parvenir des renseignements valables.

Les 21 enfants que nous avons examinés avec les Docteurs THÉVENIN et CHAMPETIER ont été examinés :

— au point de vue du développement moteur : étant entendu que l'enfant tient normalement sa tête à 3 mois, s'assied à 6 mois, fait sa poussée dentaire à partir de 6 mois, marche entre 12 et 15 mois.

— au point de vue du développement psychique par les tests de BORREL-MAISONNY, ou de IZAR pour les enfants entre 6 mois et un an ;

— au point de vue du développement somatique : taille, poids, etc... ;

— un examen clinique complet a terminé cet examen.

LES RÉSULTATS

1°) Les « Rhésus » :

a) Sept enfants ayant été atteints d'ictère grave familial ont été examinés (Obs. 3, 5, 8, 10, 14, 15), un a été vu à Giens (Obs. 6), un par son médecin traitant (Obs. 4) ; soit 9 enfants.

— Tous ces enfants présentent, à peu de chose près, un développement psycho-moteur normal.

— Deux de ces enfants sont un peu nerveux et dorment mal (Obs. 3 et 10).

— L'un (Obs. 14) présente une hypotrophie staturo-pondérale et des troubles digestifs d'origine hépatique.

— L'un (Obs. 6) a présenté un rachitisme hypotrophique avec hépato-splénomégalie dont il a guéri.

b) Trois enfants ayant été atteints d'ictère nucléaire ont été examinés, l'un par le Professeur BERNHEIM (Obs. 21), et deux par nous-même (19 et 20). Pour le quatrième (obs. 22) nous avons eu des renseignements par lettre.

— L'un d'entre eux (21) présentait à 4 mois un développement staturo-pondéral normal ; persistaient un gros foie, des réflexes vifs et une trépidation épileptoïde du pied. A 6 mois, l'examen neurologique est négatif, mais surtout le *développement psycho-moteur est normal*, seul persiste un foie un peu gros.

— L'enfant de l'observation 19 a présenté un retard à la marche et à la parole, il présente une hypoacousie et un léger strabisme. Le retard intellectuel est léger, l'enfant paraît d'ailleurs le rattraper rapidement.

— Seul l'enfant de l'observation 20 présente un tableau lamentable de débilité mentale ; l'enfant est grand, gros, mou. Le retard psycho-moteur est important. Le pronostic est sombre. Quant à l'enfant de l'obs. 22, une lettre de ses parents nous a appris qu'il était normal.

— Quant à l'enfant de l'observation 22 les parents déclarent son état satisfaisant.

c) Cinq enfants atteints de forme mineure de maladie hémolytique (4 anémies, 1 I. B. P.) ont été examinés (Obs. 24, 25, 26, 27, 40).

— Trois présentaient un développement psycho-moteur normal (Obs. 24, 26, 28). Deux un très léger retard (27 et 25) ; la mère de l'un d'eux (Obs. 28) est une débile mentale.

— L'un présente une hypotrophie staturo-pondérale (25).

— L'un présente un retard de la poussée dentaire (pas de dents à 11 mois (Obs. 26).

— A noter que l'enfant de l'Obs. 27 a subi une transfusion à 1 mois.

2°) Les incompatibilités « A » et « B » :

Nous avons examiné 7 enfants ; un n'a pas été retrouvé ; nous avons eu des nouvelles d'un ; et avons éliminé les autres cas, trop récents.

Tous les enfants examinés ont un développement psychomoteur normal pour leur âge.

— L'un (56) est nerveux, insomniaque et présente un retard de la poussée dentaire.

— Un autre (46) présente des troubles digestifs d'origine hépatique.

EN SOMME :

1°) L'ictère grave familial non compliqué, les anémies hémolytiques, les incompatibilités A et B sont d'un excellent pronostic psycho-moteur.

2° L'ictère nucléaire n'est pas obligatoirement générateur de débilité mentale : seul, l'un de nos 4 enfants est un grand infirme (Obs. 20). Un autre présente des séquelles discrètes (hypoacousie). Le troisième est normal (c'était une forme diffuse).

Il faut donc là encore, opposer le pronostic éloigné de la forme globale de pronostic neuro-psychique ultérieur meilleur, bien qu'elle paraisse plus grave à la naissance.

3°) Nous n'avons observé aucun cas de cirrhose hépatique secondaire, telle que CATTAN l'a décrite, seuls 2 enfants présentent des troubles digestifs d'origine hépatique, assez discrets d'ailleurs.

4°) Deux enfants ont présenté une anémie après la sortie du Service, nécessitant une transfusion à l'âge de 1 mois cependant plusieurs enfants sont restés anémiques pendant quelques mois, sans que la gravité de l'anémie ne nécessite de transfusion.

5°) Des incidents peu importants et disparates sont survenus chez certains. Rien ne prouve leur relation avec la maladie hémolytique.

L'avenir des enfants, atteints à la naissance de maladie hémolytique est satisfaisant. L'accouchement prématuré provoqué ne favorise donc pas de complications neurologiques tardives. L'exsanguino-transfusion précoce reste la meilleure prophylaxie de ces complications. Notre seule séquelle grave est l'observation n° 20, dans laquelle l'enfant est né à terme, mais l'exsanguino-transfusion n'a été faite qu'au 5^e jour, alors que l'enfant présentait déjà une atteinte nucléaire.

CINQUIÈME PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous faisons état de 11 observations vérifiées anatomiquement et histologiquement. Elles concernent toutes des iso-immunisations Rhésus. Nous ne possédons pas de documents sur des enfants morts d'incompatibilité « A » ou « B ».

Il s'agit de :

— Sept observations de nouveaux-nés décédés rapidement après la naissance, dont 5 d'ictères graves (Obs. 1, 11, 12, 13, 17) un d'anémie hémolytique grave (32), et l'un d'anasarque fœto-placentaire (33).

— Quatre observations de mort de fœtus in utero au cours de la grossesse ou du travail.

Les autopsies ont été effectuées dans les 24 heures qui ont suivi le décès, au laboratoire de la clinique obstétricale par les docteurs Charvet, Dumont et nous-même.

L'examen histologique a été pratiqué par nous-mêmes en collaboration avec le docteur Fournie ; certaines coupes ont ensuite été montrées au Professeur J. F. Martin au laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté.

Nous envisagerons successivement l'anatomie macroscopique et microscopique.

I. — ANATOMIE MACROSCOPIQUE

— A l'ouverture de l'abdomen ; dans 7 cas (1, 11, 12, 13, 32, 33, 39) existait une ascite soit légère, soit abondante (250 cc. dans l'observation 33 d'anasarque fœto-placentaire). Cette ascite était souvent teintée soit de couleur citrin (Obs. 1, 33) soit sanglante (11, 12, 13).

— A l'ouverture du thorax : dans les observations des trois jumeaux, existait un épanchement pleuro-péricardique. Dans deux cas des granulations jaunâtres ont été trouvées dans le péritoine et la plèvre.

— Le foie : était hypertrophié (pesant plus de $1/30^e$ du poids de l'enfant) dans 8 cas, soit légèrement (150 gr. environ dans les Obs. 11, 12, 13), soit fortement (215 gr. Obs. 38) et même 295 gr. (Obs. 33).

— La rate : la splénomégalie accompagnait toujours l'hépatomégalie ; dans un seul cas (39) elle était isolée. L'hypertrophie splénique était toujours modérée.

— Le poumon : pas d'anomalies macroscopiques particulières n'ont été notées.

— Le cerveau : dans un cas nous avons noté une hémorragie méningée (Obs. 38) ; dans un cas de l'œdème cérébral (Obs. 35)). Nous n'avons jamais vérifié d'ictères nucléaires, ni trouvé de dépôts biliaires à la coupe de cerveaux d'enfants décédés précocement d'ictères graves ou morts in utero.

— Au niveau des autres organes : cœur, rein, etc., aucune anomalie n'a jamais été observée macroscopiquement. Citons cependant, une hémorragie surrénalienne bilatérale (Obs. 17), accompagnée de kystes hémorragiques sous-capsulaires.

LES ANNEXES FŒTALES

En ce qui concerne le placenta : on admet généralement que le poids physiologique du placenta représente environ $1/6^e$ du poids du fœtus à terme.

Lorsque le rapport tend à atteindre le quart, ou même à le dépasser, le placenta est considéré comme hypertrophié et l'on connaît la classique Loi de Pinard qui incriminait, alors la syphilis.

Nous avons étudié le poids des placentas de nos 45 observations de maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus et nos 18 observations d'incompatibilité « A » ou « B ».

Sur les 45 Rhésus : 43 placentas ont été examinés (car deux enfants nous ont été amenés de l'extérieur et ces renseignements ne nous ont pas été communiqués). Neuf placentas étaient nettement hypertrophiés soit au voisinage, soit égaux, soit dépassant le quart du poids de l'enfant.

Sur ces neuf observations : une seulement (31) concerne un cas bénin d'anémie hémolytique ; les huit autres concernant des formes graves, dont cinq avec mort fœtale (Obs. 1 ; 11, 12, 13 (un seul placenta pour les 3 jumeaux), 35, 39, et 33 — anasarque —) ; une concerne un ictère nucléaire (Obs. 21), et deux des ictères graves dans lesquels l'intensité de l'hémolyse était telle qu'il fallut répéter une deuxième fois l'exsanguino-transfusion (62 et 63).

On peut donc conclure, que dans l'iso-immunisation Rhésus le gros placenta constitue un signe de pronostic péjoratif, dans 89 % des cas.

Par contre, la réciproque n'est pas vraie, tous les cas graves de maladie hémolytique ne sont pas accompagnés de gros placentas.

Dans nos 18 observations d'incompatibilités « A » ou « B » aucune hypertrophie placentaire appréciable n'a été retrouvée.

II. — ANATOMIE MICROSCOPIQUE

Nous envisagerons successivement l'étude du foie, de la rate, de la moëlle osseuse, du rein, de la surrénale, du poumon, du thymus, du corps thyroïde, du cerveau, enfin des annexes fœtales.

Le foie

Nous faisons état de l'examen histologique de huit coupes ; les lésions sont toutes semblables et comportent :

-- Une sclérose péri-portale et sus-hépathique inconstante (4 cas : 1, 13, 33, 35) et variable, le plus souvent discrète, rarement intense (1 cas, le n° 35), jamais inflammatoire.

-- Les espaces portes paraissent le plus souvent de dimensions réduites, les canaux biliaires sont rétractés et oblitérés.

-- Les capillaires radiés sont congestifs, contiennent dans leurs lumières de nombreux éléments circulants de la lignée érythroblastique. Ces mêmes éléments sont retrouvés dans les veines sus-hépathiques, en nombre plus important que dans les vaisseaux portes, ce qui fournit un élément de plus en faveur de la réalité de l'hématopoïèse hépatique.

— Cette hématopoïèse est très nette. Elle se manifeste par la présence d'îlots hématopoïétiques de disposition soit péri-vasculaire, soit situés entre les travées hépatiques. On y trouve, le plus souvent groupés en amas de même catégorie, des hémohistioblastes, des hémocyto blastès, des pro-érythroblastès, des érythroblastès polychromatophiles et orthochromatiques.

— L'hyperplasie du système réticulo-endothélial est fréquente, les cellules de Kuppfer sont nombreuses, on voit même parfois des formes de passage entre ces cellules et les éléments hématopoïétiques.

— Les cellules hépatiques sont fréquemment altérées, compte tenu de l'autolyse cadavérique débutante : les noyaux peuvent être nucléolés, volumineux, bourgeonnants, uniques ou multiples. Le protoplasme contient fréquemment du pigment ocre ou jaune-chamois dont on peut étudier la constitution d'après les colorations de Pearls, ce pigment pouvant être soit « Pearls-positif » c'est-à-dire comportant du fer lié à la molécule pigmentaire, soit « Pearls-négatif », c'est-à-dire témoignant d'une dégradation du pigment dans le sens biliverdine-bilirubine, sans fer lié.

Au contact de ces cellules, on peut trouver quelques macrophages ayant phagocyté soit des hématies, soit du pigment.

— Les veines sus-hépathiques sont dilatées, contenant de nombreux érythroblastès circulants.

L'intensité de l'hématopoïèse est variable, nous l'avons trouvée d'autant plus importante que le processus hémolytique était plus intense et la mort plus précoce ; signalons à ce sujet, l'observation des trois jumeaux : le troisième né, mort le premier, présente des foyers hématopoïétiques, très denses ; le second, mort le second, présente une hématopoïèse hépatique moins intense ; tandis que le premier né, mort le troisième, présente une hématopoïèse moindre que les deux autres.

La rate

Sept rates ont été examinées : observations 1, 11, 12, 13, 17, 32, 35.

— L'effacement plus ou moins important des corpuscules de Malpighi, pouvant aller jusqu'à leur disparition, est un phénomène constant.

Il existe un fibro-œdème de la pulpe blanche et une

hyperplasie du système réticulo-endothélial, donnant à celle-ci un aspect « spongieux », tel qu'il a été décrit par Miss Potter.

— De nombreux érythroblastes circulants sont retrouvés dans les vaisseaux de la pulpe rouge. Il ne nous a jamais été possible de différencier des îlots hématopoïétiques.

— Au niveau des endothéliums capillaires surtout, mais aussi dans la trame réticulée, les dépôts de pigments biliaires et de pigments « M », et les phénomènes de macrophagie, sont le plus souvent nets.

— Enfin fréquemment, on constate des phénomènes congestifs et hémorragiques, les capillaires étant ectasiés et leur endothélium rompu en plusieurs points.

En somme, la rate semble se comporter comme un organe hématolytique et non comme un organe hématopoïétique. La présence de pigments biliaires et ferriques, de pigments « M », déjà anciens nous incite à penser que l'hémolyse débute in utero.

La moelle osseuse

Nous l'avons examinée dans un seul cas (obs. 1), elle était très hématopoïétique, contenant une forte proportion d'érythroblastes.

Le rein

Nous faisons état de l'examen de trois reins (obs. 12, 13 et 33).

— Dans les trois cas, existe une congestion vasculaire au niveau des pyramides de Ferrein avec nombreux érythroblastes circulants.

— Un fibro-œdème dissocie les parois vasculaires; l'œdème péri-glomérulaire donne aux corpuscules de Malpighi un aspect « ratatiné ».

— Dans deux observations (12 et 13), est notée une hyperplasie mésenchymateuse avec phagocytoses localisées de pigment, et même présence intra-épithéliale de pigments dans les tubes de Schachova et les tubes droits dessinant les contours de ceux-ci.

La surrénale

La surrénale a été examinée six fois (obs. 11, 12, 13, 17, 32,

33). Des conclusions valables ne peuvent être actuellement données, car nous n'avons pas pu pratiquer des colorations des graisses.

L'interprétation des coupes est souvent difficile du fait de l'autolyse précoce. Les nombreux dépôts pigmentaires retrouvés dans la réticulée sont, de ce fait, de signification douteuse. La réticulée et la fasciculée sont le plus souvent congestionnées hémorragiques. Les érythroblastes sont retrouvés dans les vaisseaux et les zones hémorragiques.

L'hémorragie de la réticulée a été observée dans deux cas (11 et 17). Une fois elle confirmait l'hémorragie macroscopique (17), l'autre fois c'était une découverte de microscope.

Les autres organes :

Poumon, thyroïde, thymus ne présentent pas d'aspect bien particulier à la maladie hémolytique. Des éléments de la lignée érythroblastique peuvent être retrouvés dans les lumières vasculaires. Aucun foyer d'hématopolèse n'a pu être mis en évidence au niveau de ces différents organes, si ce n'est dans un nodule lymphoïde au voisinage d'une bronche dans l'observation n° 12 (coupe 1105 c).

Enfin, au niveau de tous ces organes, poumon en particulier, peuvent être constatées des lésions consécutives à l'anoxie et à la souffrance fœtale, la maladie hémolytique représentant le type de l'anoxie anémique. C'est ainsi qu'au niveau du poumon, l'obstruction alvéolaire par des débris épithéliaux et du vernix caséosa, signe la respiration in utero, contemporaine de la grossesse ou de l'accouchement, et consécutive à la souffrance provoquée par l'anoxie.

Le tissu cérébral

Il a été examiné dans deux observations (32 et 35). Dans les deux cas, des érythroblastes sont nettement visibles dans les vaisseaux. Dans un cas (n° 35), les vaisseaux sont dilatés avec, en certains points, effraction de la paroi vasculaire, de très légers dépôts de pigment ocre étant au contact de ces zones hémorragiques. Sur un autre fragment, existe un piqueté hémorragique avec nombreux éléments nucléés.

Les annexes fœtales

Sept placentas ont été coupés et soumis à l'examen microscopique : trois concernent des fœtus morts in utero (obs. 37, 39, 42), quatre des placentas d'enfants nés vivants : obs. 11, 12, 13 (un seul placenta), 33, 62, 63.

Les placentas d'enfants macérés présentent un intérêt histologique réduit ; sont mises en évidence les grosses lésions retrouvées habituellement dans les sénescences placentaires : sclérose des troncs villex, lumières artérielles obstruées par l'endarterite. Au niveau des cordons correspondants, des phénomènes de thrombose vasculaire ont été constatés dans deux cas (37, 39). Étaient-ils la cause ou la conséquence de la mort fœtale ?

Par contre, les anomalies, rencontrées au niveau des quatre placentas d'enfants nés vivants, sont du plus haut intérêt :

— La sclérose des troncs villex est plus ou moins importante, avec lésions des vaisseaux du type endarterite thrombotique.

— La densité des fines villosités est extrême entraînant la diminution des espaces inter-villex, ce qui est susceptible d'expliquer l'hypertrophie pondérale de tels placentas.

— Les anomalies circulatoires consistent en congestion intense des capillaires des fines villosités pouvant aller jusqu'à l'hémorragie intra-villositaire.

— Au niveau du placenta tri-gémellaire, l'œdème des villosités revêtait un aspect pseudo-molaire.

— Dans une observation (n° 62) nous avons retrouvé le phénomène décrit par Kline [123] ; en certains points de la coupe existent : — soit un décollement syncytio-trophoblastique net avec suffusion hémorragique, passage d'érythroblastes et d'hématies fœtales dans les lacs sanguins maternels ; — soit une rupture totale de la paroi villositaire avec béance vasculaire dans les lacs sanguins maternels.

— Dans deux autres observations (11 et 42), des éléments de la lignée érythroblastique ont été retrouvés dans les lacs sanguins maternels, sans que la communication circulatoire n'ait pu être mise en évidence.

On peut donc conclure que :

— le placenta d'enfant atteint de maladie hémolytique, est un organe hyper-fonctionnel, dont le débit circulatoire intense,

chercherait à compenser les phénomènes anoxiques créés par les lésions globulaires ;

— les points de communication entre circulations maternelle et fœtale, peuvent, dans de rares cas, être mis en évidence ; par contre, la présence d'érythroblastes d'origine fœtale, dans la circulation maternelle, est plus facilement constatée.

On conçoit les déductions physio-pathologiques qui peuvent être tirées de telles constatations. Nous y reviendrons à la fin de ce chapitre.

Diagnostic différentiel microscopique

En ce qui concerne ce diagnostic, quelques faits doivent être cités :

1° — La présence d'érythroblastes dans le sang circulant de fœtus morts in utero, dans la première moitié de la grossesse, et physiologique. C'est même un des éléments de l'appréciation de l'âge d'une grossesse lorsqu'on doit en juger sur pièces histologiques.

2° — Chez les fœtus de plus de cinq mois, ou même à terme, d'autres causes que la maladie hémolytique, peuvent s'accompagner d'hématopoïèse extra-médullaire, hépatique en particulier :

— La syphilis (citée par Potter) peut engendrer une anémie sévère et provoquer des îlots hématopoïétiques exactement comme l'Erythroblastose Fœtale ; foie et rate peuvent être hypertrophiés, une ostéochondrite peut être constatée ; mais, en cas de syphilis, existe une prolifération diffuse du tissu conjonctif hépatique, fréquemment les stigmates d'infection syphilitique (infiltrat lympho-plasmocytaire, panvascularite, etc.) sont retrouvés. Les frottis de foie et de rate peuvent trancher (Cf Thèse E. Neumann, Lyon 1951).

— Les gros enfants, en particulier de mères diabétiques, ou pré-diabétiques, peuvent présenter au niveau de leurs viscères une hématopoïèse anormale (Potter).

— Rappelons l'observation de Purpura thrombocytopénique (citée dans la Thèse de Lobidel-Lyon, 1953), dans laquelle existaient au niveau du poumon, de petits îlots de cellules de la lignée sanguine, évoquant une hématopoïèse anormale.

— Enfin, l'érythroblastose peut être une réaction à un certain nombre d'anémies, telles que le placenta praevia (nous en

avons observé un cas), ou de causes mal précisées (carence ferrique d'origine maternelle ?). Elle a également été rencontrée dans une maladie de Porak et Durante (Thèse de Mme Soubielle, Lyon 1953).

III. — INTERPRETATION DES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Telles sont les constatations nécropsiques, macroscopiques et microscopiques, dont nous pouvons faire état. Il reste à les interpréter.

Pour Randström, les lésions anatomiques, provoquées par la maladie hémolytique du nouveau-né, entrent dans le cadre du syndrome d'adaptation décrit par Selye : en effet, Randström décrit une hypertrophie des îlots de Langherans, des modifications de l'aspect histologique de l'hypophyse, une hyperplasie des surrénales, tous éléments qui lui permettent de penser que le système endocrinien du fœtus réagit contre le « Stress » réalisé par l'hémolyse et ses conséquences physio-pathologiques. Ceci est et reste du domaine de l'hypothèse.

Par contre, les modifications vaso-motrices rencontrées au niveau des différents vaisseaux, en particulier du poumon, nous permettent de poser le problème d'une réaction vaso-motrice organique à l'anoxie, créée par la maladie hémolytique. Le système neuro-végétatif en serait le vecteur, suivant un processus analogue à celui des syndromes d'irritation neuro-toxique ou malins, selon la conception envisagée par Reilly et Mlle Ladet.

Quoi qu'il en soit, pour rester sur le terrain des faits, il demeure que nous avons constaté :

1° — Dans un cas, une communication vasculaire fœto-maternelle, et dans deux autres cas, la présence d'éléments sanguins, d'origine fœtale, dans la circulation placentaire maternelle. Ce contact entre les deux circulations sanguines, est-il à l'origine de l'iso-immunisation ? Ce fait est possible, mais non certain. Il faudrait alors que le raptus vasculaire se produise précocement au cours de la grossesse.

Ne s'agit-il pas, au contraire, d'un phénomène secondaire à la congestion vasculaire, l'hémorragie intra-villositaire précédant la rupture épithéliale. Le fait est également possible et le « primum novens » de l'iso-immunisation resterait encore à découvrir.

2° — Le syndrome histologique essentiel paraît être constitué par une hyperplasie réactionnelle du système réticulo-endothélial ; celle-ci serait à la base de trois éléments frappants :

— l'hématopoïèse intense au niveau du foie ;

« l'hyperfonctionnalité » du poumon placentaire qui lutterait contre l'anémie ;

— l'hématolyse et la macrophagie surtout intraspléniques. Ces phénomènes seraient secondaires et constitueraient des éléments de compensation motivés par la maladie du globule. Par compensation, nous entendons suppléance par une neo-érythropoïèse et par une phagocytose des éléments hémolysés, avec récupération martiale possible, en particulier par la rate.

La présence de nombreux pigments dans la rate, leur aspect ancien, font penser que l'hémolyse se produit in utero. Ceci explique les cas de morts in utero, la possibilité d'anémie importante constatée à la naissance, ce qui est contraire à la théorie classique : en effet, Péhu et Brochier, Bessis, Lacomme considèrent que l'enfant ne naît pas anémique mais avec un taux d'hématies normal ou sub-normal ; ce n'est qu'après la naissance que débiterait l'hémolyse génératrice d'anémie.

Nous pensons que nos constatations cliniques, mettant en évidence une anémie mesurée dès la naissance dans de nombreux cas, jointes à nos observations anatomiques, mettant en évidence une hémolyse splénique déjà ancienne et constatée dès la naissance, nous permettent d'affirmer la réalité de l'hémolyse in utero : les hématies, fragilisées ou détruites dans les vaisseaux par les anticorps, viennent mourir et subir les phénomènes de phagocytose dans la rate, cimetière des hématies. Ce phénomène s'accélère ensuite après la naissance, et nous rejoignons alors les classiques.

Ces faits nous permettent d'apporter un élément supplémentaire en faveur de l'accouchement prématuré provoqué.

CONCLUSIONS

Nous rapportons 63 observations de Maladie Hémolytique périnatale, recueillies à la Clinique Obstétricale de Lyon depuis octobre 1948. Ces 63 observations sont à rapporter à 14.000 accouchements, effectués pendant le même temps à la Clinique Obstétricale, étant entendu qu'un certain nombre de femmes, présentant une iso-immunisation dépistée au cours de la grossesse, sont spécialement envoyées dans le Service.

L'analyse de ces 63 observations, dont 45 ont trait à des incompatibilités Rh et 18 à des incompatibilités du système A. B. O., permet d'énoncer un certain nombre de propositions :

I. — Quelle que soit la catégorie d'incompatibilité, le syndrome « Maladie Hémolytique » présente un certain nombre de symptômes assez typiques, par ailleurs bien connus, et que l'on retrouve avec des nuances cliniques, dans les différents cas : anémie, érythroblastose, ictère, hépato-splénomégalie, œdèmes. A côté de ces signes classiques, l'antagonisme Rh seul peut être à l'origine de symptômes atypiques tels que l'ostéochondrite du nouveau-né. Dans certaines formes, qui paraissent particulièrement sévères, on note une hypertrophie placentaire importante.

II. — Le diagnostic d'iso-immunisation anti-Rh est le plus souvent aisé, il est facilité par la recherche systématique des groupes sanguins chez la femme enceinte. Au contraire, le diagnostic des iso-immunisations anti-A ou anti-B est très difficile, de telle sorte que, dans la plupart des cas, un tel diagnostic n'est fait qu'après l'accouchement par la recherche et le dosage des anticorps au cours de la période des suites de couches.

L'appréciation du degré de gravité de l'iso-immunisation, dans chaque cas particulier, peut être extrêmement délicate :

chez un certain nombre de femmes, correctement repérées en temps utile, l'ascension régulière et progressive du taux des anticorps permet un pronostic assez solidement étayé ; mais de nombreuses observations nous montrent que la courbe représentative du taux des anticorps n'a pas une valeur pronostique absolue et que des accidents majeurs peuvent être observés alors que le taux des agglutinines n'a pas augmenté ou même a pu diminuer en fin de grossesse. Ces difficultés sont au maximum, si le repérage de l'incompatibilité a été fait tardivement au cours de la grossesse.

III. — L'accouchement prématuré provoqué nous paraît, à l'heure actuelle, le seul moyen de thérapeutique prophylactique des accidents graves de la Maladie Hémolytique. Les observations que nous rapportons montrent que cette pratique est nettement bénéfique pour le nouveau-né et que les enfants nés prématurément ne risquent pas plus que les autres l'apparition de complications nerveuses.

Nous conseillons de ne jamais interrompre la grossesse avant le début du neuvième mois, de l'interrompre dès le début du neuvième mois, toutes les fois que l'étude des antécédents et l'augmentation du taux des anticorps permettent de porter un pronostic réservé ; de l'interrompre à 8 mois 1/2 systématiquement dans tous les cas où, l'iso-immunisation étant certaine, les éléments du pronostic sont cependant favorables.

IV. — L'exsanguino-transfusion est un procédé de thérapeutique curative très efficace et représente aussi un moyen de prévention des complications nerveuses secondaires. Elle doit être pratiquée le plus tôt possible après la naissance ; c'est pourquoi il est très important d'obtenir au cours de la grossesse les éléments du diagnostic.

L'accouchement prématuré provoqué, à jour fixe, facilite grandement les préparatifs de l'exsanguino-transfusion.

Une deuxième exsanguino-transfusion sera pratiquée toutes les fois qu'on le jugera utile ; l'étude du taux de la bilirubine dans le sang de l'enfant est, dans ce domaine, un moyen précieux de décision.

Cette exsanguino-transfusion a toujours été réalisée avec du sang Rh négatif. Dans un cas, nous avons utilisé du sang

Rh positif, dans l'idée de débloquer les anticorps tissulaires, ceci peut être sans bénéfice, mais sans inconvénient.

V. — Ces 63 observations d'iso-immunisation nous montrent que par une thérapeutique aussi attentive que possible, on peut obtenir les résultats suivants :

1°) Mort du fœtus in utero ou au cours du travail .. 8 cas.

Nombre d'enfants nés vivants et ayant succombé
dans les heures ayant suivi la naissance :

— avant exsanguino-transfusion 1 cas.

— au cours de l'exsanguino-transfusion 4 cas.

— après exsanguino-transfusion 1 cas.

Enfants nés vivants, morts après la 24^e heure,
au cours de la période des suites de couches 3 cas.

2°) Enfants sortis vivants, mais ayant présenté des
signes nerveux ayant correspondu à un
ictère nucléaire probable 5 cas.

3°) Enfants sortis vivants du Service et apparem-
ment en bon état 41 cas.

VI. — Nous avons recherché personnellement tous les enfants sortis vivants du Service — avec un recul d'au moins six mois — et avons pu retrouver 28 enfants remplissant cette condition :

— 21 ont été examinés par nous, en collaboration avec des spécialistes de neuro-psychiatrie infantile ;

— 7 n'ont pas été examinés par nous, mais 4 ont été examinés par leur médecin traitant et, pour 3, la famille a pu nous donner des renseignements assez précis.

Sur quatre enfants retrouvés après que le diagnostic d'ictère nucléaire probable ait été porté, nous trouvons que l'un d'entre eux est absolument normal, un présente des séquelles nerveuses peu importantes, un seul est atteint gravement ; la famille du quatrième estime son développement normal.

Quant aux vingt-quatre enfants sortis vivants du Service, exempts à ce moment de toute tare nerveuse, et revus plus de 6 mois après la naissance, ils ont été trouvés en bonne santé, neurologiquement et intellectuellement normaux ; douze étaient nés après accouchement prématuré provoqué.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
H. PIGEAUD.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 19 Juin 1954

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIDIN (R.), CORNER (B.), FOVEY (G.) : Kernictérus and prematurity : *The Lancet* 1/25, 1153-1154, 1950.
2. ALLEN (E. H.), DIAMOND (L. K.) et VAUGHAN (V. C.) : Erythroblastosis foetalis : prévention of kernictérus : *Am. J. Dis Child.* 80/5 : 779, 791, 1950.
 Erythroblastosis foetalis : Further observations of kernictérus : *Pediat.* 6/5 (706-716), 1950.
 Erythroblastosis foetalis : the value of blood from female for exchange transfusion : *New-England J. Med.* 241, 27, 799-806, 1949.
3. ALLOT (E. N.) et HOLMAN (C. A.) : The Rhesus factor. Summary based on 200 cases : *Lancet*, 1/16, 209-214, 1949.
4. ARDOLD (B.), WALSH (R. S.) et HERZGER (R.) : A study of the significance of Rh antibody titration during pregnancy : *M. J. Australia*, 301, 24, 1951.
5. ARNOLD (D. P.) et ALFORD (K. M.) : A new technique for replacement transfusion in the treatment of hemolytic disease of the newborn infant. *J. Pediat.* 32 : 113, 1948.
6. ASSUS (A.) : A propos du facteur Rh, passage des antigènes foetaux dans la circulation maternelle. *Gyn. et Obst.*, 47 : 6 bis, 984, 1948.
7. ASSUS (A.) : Essai de traitement préventif et curatif de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Gyn. et Obst.*, 47 : 6 bis, 1006, 1948.
8. ASSUS (A.) : L'avortement par iso-immunisation. *Rev. Fr. Gyn. Obst.*, 47 : 3-4, pp. 148-151, Mars-Avril 1952.
9. BANSSILLON (E.) : Les groupes sanguins de la mère et du nouveau-né et l'agglutination réciproque de leurs globules rouges. *Thèse Lyon*, 1925.
10. BANSSILLON (E.), GABRIEL (H.) et JOUVENCEAUX (A.) : Ictère bénin précoce du nouveau-né par iso-immunisation anti-A. *Bull. Soc. Gyn. et Obst.* 2 : 5, 583, 1950.
11. BANSSILLON (E.), NOTTER (A.), JOUVENCEAUX (A.) et BERTRAND (S.) : Ictère grave du nouveau-né chez une primigeste. *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. de Langue Franç.* 5 : 2. 181-182, 1953.
12. BANSSILLON (E.) et REVOL (L.) : L'importance du facteur Rh dans les transfusions en Obstétrique. *J. M. L.*, p. 741, 20 Oct. 1947.
13. BAX (C. S. A.) : Erythroblastosis foetalis veroorzaecht door het c anti-
 geen. *Ned. Tijdschr-Geneesk*, 4 : 47, 3421-3424, 1950.

14. BERNASEK (J.) : Fœtali erythroblastosa blediska produisk (L'érythroblastose fœtale vue par l'obstétricien) : *Csl. Gynaek.* 15 : 10, 701-713, 1950.
15. BERNASEK (J.) et POLACEK (K.) : Rh factor a predcasné porody. *Cesk. Gynaek.* (Prague), 15 : 12, 88-94, 1950.
16. BERNDT (H.) et FELDMANN (F.) : Die serol. diagn. der erythroblastose am Neugeborenen. *Geb. u Frauen. II* : 4, 351, 354, 1951.
17. BERTRAND (J.) : Lésions du système nerveux central dans deux cas d'ictère nucléaire du nouveau-né. *Rev. Hémat.* I, n° 4, 399-420, 1946.
- 17 bis. BERTRAND (J.), BESSIS (M.) et SEGARRA-OBIOU : L'ictère Nucléaire. *Masson Edit.* Paris.
18. BESSIS (M.) : La Maladie hémolytique du nouveau-né. *Masson, Edit.* Paris, 1947.
19. BEVIS (D. C. A.) : The antenatal prediction of hemolytic disease of the newborn. *Lancet* I : 395, 1952.
Composition of liquor amniotic in hemolytic disease of newborn : *Lancet* 2 : 14, 443, 1950.
20. BICKENBACK, KIVEL : Placenta dans l'érythroblastose : *Arc. für Gyn.* 567, 559, 1950.
21. BOGAERT (L. Van) : Aspects cliniques et pathologiques des séquelles tardives de l'ictère nucléaire. *Acta Neurol. Psychol. Belg.* 49 : 961-964, 1949.
22. BOGAERT (L. Van), BOGAERT (R. Van) : I. G. F. du nouveau-né avec lésions neurologiques étendues en dehors d'une iso-immunisation décelable. Etude anatomo-clinique. *Bull. Acad. Med. Belg.* 15 : 7, 327-335, 1950.
23. BOURGUIGNON (A.) : Ictère nucléaire. *Sem. des Hôp. Paris* 26 : 46, 2249-2250, 1950.
24. BOWLEY (C.), DUNSFORD (I.) : The aggl. anti M assoc. with pregnancy. Report of two cases. *Brit. Med. J.*, 4 : 29, 681-682, 1949.
25. BRANCATO (G. J.) : Ex. transfusion in erythroblastosis fetalis and other conditions. *Am. J. Dis. Child.* 80 : 1, 1-9, 1950.
26. BRANCATO (G. J.) : Severe erythroblastosis fetalis and icterus precox. Occu. both diseases in the same family. *Am. J. Dis. Child.* 77 : 3, 351-354, 1949.
27. BRENDAMOEN (C. J.) : Quelques facteurs influençant l'immunisation Rh au cours de grossesse. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 37 : 6, 579-583, 1952.
28. BRENDAMOEN (O. S.) et BRENDAMOEN (C.) : Anti-A and Anti-B Isoagglutinin titers in Rh — immunized pregnant women. *J. Lab. Clin. Med.* 33, 9, 1089-1093, 1948.
29. BROCHIER (A.) et BERTOIN (P.) : A propos de deux observations inhabituelles de l'antagonisme Rh. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 5 : 4, 467, 1953.
30. BROCHIER (A.) et REVOL (L.) : Un cas d'érythroblastose du nouveau-né avec malformation cardiaque. *Soc. Obst. Gyn. Lyon*, Mai 1947.

31. BROCHIER (A.), REVOL (L.), GRENOT (P.) et VIALLET (H.) : La maladie hémolytique du nouveau-né ; données nouvelles apportées par la découverte du facteur Rhésus. *Réunion Lyon de Pédiat.* 9 Nov. 1947 et *Rev. mensuelle de Péd.*, p. 239, Avril 1948.
32. BROUCKE (Van den), BOSCH (Van den) et GELDERS (N. H.) : Résultat du traitement de la Maladie Hémolytique du nouveau-né. *Gyn. et Obst.*, 4 : 1, 9-27, 1952.
33. BROWNE, LURE (S. C.) : The fallability of radiological diagnosis of erythroblastic fetalis. *J. Obst. and Gyn. Brit. Emp.* 57 : 71, 1950.
34. BRYCE and coll. : The effect of heterospecific pregnancy on the hemoglobin and red cell levels in the newborn infant. *M. J. Austral.* 3 : 337, 1949.
35. BUHOT (S.) : Traitement de la Maladie Hémolytique du N. N. par l'exsanguino-transfusion (avec ou sans A. P. P.). *Rev. Hémat.* 4 : 2, 247, 1949.
36. BUHOT (S.) : Traitement de la Maladie Hémolytique du N. N. par l'E. S. T. Etude des indications thérapeutiques et des résultats à propos de 34 cas. *Rev. Hémat.* 4 : 36-40, 1949.
37. BUHOT (S.) et DAVID (G.) : Revue de quelques acquisitions récentes sur le facteur Rh et la Maladie Hémolytique du N. N. *Sem. Hôp. Paris* 25 : 71, 1949.
38. BUSSIERE (J.) : Le facteur Rh. en obstétrique. *Thèse Médecine Paris* 1949 (65 pages, dact.).
39. CALVET (S.) et RUFFIE (S.) : Note sur le rôle de l'immunisation maternelle liée au facteur Rh dans l'apparition de la surdi-mutité congénitale. *Toulouse Méd.* 52/7 : 417-21, 1951.
40. CARRIERE, RUFFE, DUCOS : Iso-immunisation maternelle due aux facteurs A. et B. *Soc. Fr. Hémat.* 15 mai 1951.
Présence d'une agglutinine anti-M chez une femme ayant présenté des accidents obstétricaux. *Soc. Fr. Hémat.* 15 mai 1951.
41. CATHIE (I. A. B.) : Breast feeding in erythroblastosis fetalis. *Brit. Med. J. Obst.* 25 : 650, 1947.
42. CATTAN (R.), DAUSSET (J.) et PARIENTE (Ph.) : Existe-t-il des cirrhoses d'origine sanguine ? *Presse Med.* 59 : 1513-15, 1951.
43. CATTAN (R.), ASORIAGUERRA (S.), CARRASSO (R.), DAUSSET (D.), HOPPELGER (A.) et ZERATH (de) : Anémie hémolytique de l'adulte avec cirrhose. Syndrome nerveux complexe de Gougerot-Sjogren. *Sem. Hôp. Paris* 28 : 801-810, 1952.
44. CAZAL (P.) et ELLIOT (J.) : Les groupes sanguins du système Rh. *Exp. Scien. Fr. Paris*, 1951.
45. CHAPTAL (J.), BRUNEL (D.) et PIETRI (J. E.) : Sur les affections des nourrissons nés de grossesses hétéro-spécifiques.
— Le problème pathogénique : accidents graves constatés chez l'enfant, en l'absence d'iso-agglutinines chez la mère. *Arch. Fr. Pédiat.* 6/6 : 630-635, 1949.
46. CHAPTAL (J.), CAZAL (P.) et BERTRAND (I.) : Cirrhose congénitale. Etude histologique d'un fragment obtenu par ponction-biopsie. Rôle étiologique probable de l'iso-immunisation par le facteur Rh. *Soc. Ped.* Séance du 6 janvier 1948.

47. CHAPTAL (J.), CAZAL (P.), BRUNEL, GRAFLAND et SALVAING : Sur un cas d'ictère du nouveau-né par iso-agglutination anti-A. *Arch. Ped.* 7 : 1, 43-45, 1951.
48. CHAPTAL (J.) et de MARMIER (E.) : Sur l'étiologie des cirrhoses du foie du nourrisson et de l'enfant. *Pédiat.* 3 : 5-6, 316-326, 1948.
49. CHRISTIAENS (L.) et GOUDEMAND (M.) : Maladie Hémolytique néonatale due à l'iso-immunisation à l'antigène de groupe A : rôle des agglutinines du lait. (Rapport 1^{er} Congrès intern. Méd. Inf.). *Sem. Hôp. Paris* 26 : 65, 3336-3343, 1950.
50. CHRISTIAENS (L.), GOUDEMAND (M.) et SAMAILLE : Ictère grave des premiers nés par iso-immunisation maternelle au facteur Rhésus. *Sem. Hôp. Paris* 26 : 58, 2808-2809, 1950.
51. CHRISTIAENS (L.), GOUDEMAND (M.) et VANLERENBERGHE : Résultats du traitement par E. S. T. des cas de Maladie Hémolytique du nouveau-né. *Sem. Hôp. Paris* 26 : 58, 2799-2804, 1950.
52. COOMBS (R. R. A.), MOURANT (A. E.) et RACE (R. R.) : A new test detection of weak and incomplet Rh agglutinins. *J. Exp. Path.* 26 : 255, 1945 et *Lancet* 15 : 249, 1945.
53. COOPER (M. B.) : Erythrophagocytosis in hemolytic disease of the newborn. *Blood*, 5/7 : 678-683, 1950.
54. CORELLI (F.) et SICILIANO (G.) : Prophylaxie de la Maladie Hémolytique du nouveau-né par la cortisone. *Policlino, Roma*, 59 : 44, 1485-1516, 1952.
55. DACIES (J. V.) et MOLLISSON (P. L.) : Survival of normal erythrocytes after transfusion to patients with hemolytic anaemia. *Lancet*, 1 : 550, 1943.
56. DAHR (P.) et KNUPPEL (H.) : Atypische klinische beobachtungen bei familiarer erythroblastose und ihre serologischen deutungen im rahmen der Levineschen theorie. *Med. Klinik* (Berlin), 44 : 23, 726-730, 1949.
57. DEREYEMAEKER (A.) : Aspect anatomo-pathologique de l'ictère nucléaire. *Acta Neurol. Psych. Belgien*, 49 : 961-964, 1949.
58. DIAMOND (L. V.) : Erythroblastosis fetalis. *Pediat.*, 10 : 3, 347, 1952.
59. DIAMOND (L. K.) et DENTON (R. L.) : Le traitement de l'érythroblastose fœtale. *J. A. M. A.*, 128, 30 Juin 1945.
60. DIAMOND (L. K.), VAUGHAN (V. C.) et ALLEN (E. H.) : Problems in the interpretation of changing mortality on erythroblastosis. *Pediat.*, 6/2 : 173-182, 1950.
61. DIAMOND (L. K.), VAUGHAN (V. C.) et ALLEN (E. H.) : Erythroblastosis fetalis. Prognosis in relation to clinical and serologic manifestations at birth. *Pediat.*, 6/4 : 630-637, 1950.
62. DIPPEL (A. L.) : The prevention of erythroblastosis fetalis by the use of Rh haptén. *South Med. J.*, 954, 1952.
63. DONAHUE (W. L.) et FREMES (I. A.) : Maternal iso-immunisation without evidence of clinical erythroblastosis fetalis in the newborn. *J. Lab. Clin. Med.*, 33 : 526, 1948. Analyse in *Am. J. Obst. Gyn.*, 58 : 6, 1119, 1949.

64. DONAHUE (W. L.), MUCCINGER (Margaret A.), COOK (E. G.) et SNELLING (L. E.) : A survey of the Rh problem in Toronto (1947-52). *Am. J. Obst. Gyn.*, 67 : 2, 233-247, 1954.
65. FAURE (J.), PORTMANN (M.) et PORTMANN (C.) : Les surdités par facteur Rhésus. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Langue Fr.*, 4 : 4, 705-706, 1952.
66. FAVRE-GILLY (J.) : Fibrinolyse et grossesses interrompues par sensibilisation au facteur Rhésus. Considérations sur les diathèses hémorragiques fibrinolytiques. *Rev. Hémat.*, 7 : 1, 60-71, 1952.
67. FINE (J.) : Contribution à l'étude de l'iso-immunisation maternelle A. B. O. *Thèse Lyon*, 1951, Altier, Edit. Grenoble.
68. FISCHER (R.) : La Maladie Hémolytique du nouveau-né. *Med. et Hyg. (Genève)*, 10 : 229, 437, 1952.
69. FORISSIER (A.) : Le facteur Rhésus dans l'étiologie et le traitement de l'ictère grave familial du nouveau-né. *Thèse Lyon*, 1947 (dactyl.).
70. FORMAGGIO (T.) : Rappel anamnestique et réactivation des anticorps Rh. *Le Sang*, 19 : 3, 154-157, 1948.
71. GARMIER (R.) : Incompatibilité « A » au cours de la grossesse. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.*, 5 : 2, 177-78, 1953.
72. GARMIER (R.) : Mort du fœtus in utéro ; incompatibilité A, apparition tardive de l'anticorps anti-A. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.*, 5 : 2, 178-79, 1953.
73. GARMIER (R.), GABRIEL (H.) et JOUVENCEAUX (A.) : Mort du fœtus in utéro ; antagonisme Rh et iso-immunisation anti-A. *Bull. Soc. Gyn. et Obst.* 3 : 2, 284, 1951.
74. GAUTHIER (P.), GUINAND-DONIOL et THELIN (F.) : L'exsanguino-transfusion par voie s/ombilicale dans la Maladie Hémolytique du nouveau-né. *Schw. Med. Woch.*, 31, 711, 1949.
75. GEEHAN Mac (J. T.), BUTCHART (J. B.) et WALKER (D. P.) : Congenital atresia of the bile ducts associated with erythroblastosis fetalis. *J. Ped.* 39 : 575-584, 1951.
76. GERVER (J. M.) et DAY (R.) : Intelligence quotient of children who have recovered from erythroblastosis fetalis. *J. Ped.*, 36 : 342-348, 1950.
77. GIERKE (Von) : L'ictère nucléaire et l'erythroblastose. *Zentr. f. all. Path. o. Path. Anat.*, 31 : 27, 579, 1920.
78. GINSBERG (V.) et FELDMAN (F.) : Analysis of fifty cases of erythroblastosis fetalis. *Am. J. Gyn. Obst.*, p. 618, 1950.
79. GLASS (B.) : The relation of Rh incompatibility to abortion. *Am. J. Obst. Gyn.*, 57 : 2, 323-332, 1949.
80. GLISSON (C. S. F.), TEATE (H. L.) et SMITH (A. A.) : Progesterone and vitamin K for the prevention of erythroblastosis fetalis. *Am. J. Obst. Gyn.* 64 : 3, 498, 507, 1952.
81. GOLDSMITH (J. W.) : Experiences with Rh haptén. *Am. J. Obs. Gyn.* 59 : 1, 172, 1950.
82. GONIN (R. R. J.) : Sur quelques cas d'iso-immunisation fœto-maternelle par incompatibilité des groupes sanguins A. B. O. *Thèse, Paris*, 1951.

83. GOUEMANT (M.) et BAYART : Anémies tardives du nouveau-né. Rôle de l'allaitement maternel. *Sem. Hôp. Paris* 26 : 58, 2.804-2.807, 1950.
84. GOVAN (A. D. T.) et SCOTT (J. M.) : Kernicterus and prematurity. *Lancet*, 264 : 6.767, 611-614, 1953.
85. GREENWALT (T. S.) : A critical approval of the present status of Rh haptén. *Wis. Med. J.* 49/8 : 711-712, 1950.
86. GROULADE (J.) et FINE (J.) : Iso-immunisation aux antigènes A et B au cours de la Grossesse et Maladie Hémol. du N. N. *Le Sang*, n° 6, 513-525, 1953.
87. GRUMBACH (A.) et GANER (C.) : A B O inkompatibilitäten und morbus haemol natorum. *Helv. Ped. Acta.* 3 : 447-474, 1948.
88. GRUNDORFER (J.) : Heterospecific blood group pregnancy in hemolytic disease of the newborn. *Am. J. Obst. Gyn.* 58 : 4, 574-578, 1949.
89. GUILHEM (P.), PONTONNIER (H.) et RUFFIE (A.) : A propos du facteur Rhésus ; enfant indemne malgré la présence d'agglutinines irrégulières chez la mère. *Bull. Gyn. Obst.* 2 : 1, 1950.
90. HAILE (H.) : Erfahrungen der Tübingen frauenklinik an 35 Rh-be-dingten erythroblastosefällen. *Zent. Geb. Gynäk.* 133 : 207-243, 1950.
91. HALBRECHT (I. H.) : The agglutinins in the newborn. *Dapim Reff. Tel-Aviv* 9 : 1, 10-14, 1951.
92. HALBRECHT (I. H.) : Le rôle des agglutinines anti-A et anti-B dans la pathogénie de l'ictère précoce du N. N. *Am. J. Dis. Child.* 68 : 4, 248-249, 1944.
93. HAMILTON (E. G.) et BROCKLAND (M. E.) : The résultats of treatment with Rh haptén. *Amer. J. Obst. Gyn.* 60 : 813-19, 1950.
94. HARTMANN (O.) et BRENDAMOEN (O. S.) : *Acta Ped. Upp.* 42, 20, 1953.
95. HATZ (F.) et BERGER (E.) : Modification de l'hémoglobine du nouveau-né par les anticorps Rhésus. *Ann. Pédi.* 180 : 1, 23-27, 1953.
96. HELLMAN (L. M.) et IRVING (E. C.) : X ray diagnosis of erythroblastosis. *Surg. Gyn. Obst.* 67 : 296, 1938.
97. HICKEY (M. D.) et de VALERA (E.) : Variation in the titer of Rh antibody during pregnancy. *Brit. Med. J.* 44 : 97, 335, 1947.
98. HILL (J. M.) et DAMESHEK (W.) : The Rh factor in the clinic and the laboratory. *Edit. Grine and Stratton*, N. Y. 1948.
99. HIRSZFELD (C.) : Immunologie des avortements (sur la fréquence des conflits sérologiques possibles entre la mère et le fœtus). *Rev. Hémat.* 4 : 464-481, 1949.
100. HIRSZFELD (L.), LILLE-SZYSZKOWICZ (I.) et MOSSON (S.) : L'influence de la grossesse gémellaire sur l'érythroblastose. *Le sang*, 19 : 7, 417-419, 1948.
101. HOCK (H.) : Kritische beirteilung der vorzeitigen sectio cesarea bei verdacht of neugeborenen-erythr. des Kind. *Geburt. frauen* 9 : 12, 936-940, 1949.*
102. HOET (J.) : Symposium sur le facteur Rh. Conclusions. Soc. Roy. Belge de Gyn. et Obst. 1^{er} Décembre 1951. *Bull. Soc. Gyn. Obst.* 4 : 1, 34-41, 1951.

103. HOFFMAN (P. B.) et EDWARDS (D. E.) : A preliminary report on a new concept with treatment of Rh negative pregnant women. *Am. J. Obs. Gyn.* 59 : 1, 207, 1950.
104. HOUEL (J. E.) et ASSUS (A.) : Naissance d'un enfant Rh + cliniquement indemne, d'une mère iso-immunisée. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 4 : 2, 339, 1952.
105. HOUEL (J. E.), ASSUS (A.) et ZERMATI (M.) : Anasarque fœto-placentaire à la première grossesse, chez une femme Rh —, indemne d'hémothérapie. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 2 : 1, 71-72, 1950.
106. HSIA (D. Y.), ALLEN (E. H. Jr.), GELLY (S. S.) et DIAMOND (L. K.) : Erythroblastosis fetalis. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus : *New-England J. Med.* 247 : 668, 1952.
106. HSIA (D. Y.), ALLEN (E. H. Jr.), GELLYS (S. S.) et DIAMOND (L. K.) : Serum bilirubin levels in the newborn infant. *J. Ped.* 42 : 277, 1953.
107. HSIA (D. Y.), PATTERSON (P.), ALLEN (E. H.), DIAMOND (L. U.) et GELLYS (S. S.) : Ictère prolongé chez le nourrisson. *Pediatrics* 10 : 3, 243-252, 1952.
108. HUBINONT (P. H.) : Iso-immunisation by blood-group factors A and B in man. *Brit. Med. J.*, 627 : 4, 574, 1949.
109. HUBINONT (P. H.) : Iso-immunisation maternelle et maladie hémolytique du nouveau-né. Introduction à la pathogénie de l'ictère nucléaire. *Acta Neurol. Psych. Belg.* 49 : 961-964, 1949.
110. HUBINONT (P. O.), BOUTE (M.), WILKIN (P.) et BLACKMAN (J. H.) : Dépistage de l'iso-immunisation maternelle et étude de la Maladie Hémolytique du nouveau-né à l'Hôpital Universitaire Saint-Pierre (Dr SNOCK), de 1947 à 1951. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 1, 27-29, 1952.
111. HUBINONT (P. H.) et WATTIEZ (R.) : Syndrome hémorragique familial du nouveau-né avec hépatite et ictère nucléaire. *Acta Neurol. Psych. Belg.* 49 : 987-992, 1949.
112. HUNTER (O. B. Jr) et ROSS (J. B.) : Cortisone in Rh incompatibilities. *South Med. J.* 45 : 732, 1952.
113. JANSSENS (J.) : Le facteur Rhésus (D) à la Maternité Universitaire de Louvain ; résultat du dépistage prénatal et technique du traitement par exsanguino-transfusion. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 4 : 1, 13-19, 1952.
114. JAROUSSE (J.) : En cas d'anasarque fœto-placentaire. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 3 : 1, 111, 1951.
115. JONXIS (J. H.) : Bloed. bij. ictérus grav. neonat. *Ned. Tijds Geneesk* 2 : 18, 1.660-1.664, 1949.
116. JOUVENCEAUX (A.) : L'iso-immunisation maternelle aux agglutinogènes.
117. JUPTNER (Wolfong) : Ein fall von Mælena intra-uterine ein beitrage zur genese der melæna-intauterine, *Zent. Gynäk.* 19 : 1.343-1.346, 1950.
118. KARIHER (D. H.) et SPINDLER : Erythroblastosis fetalis and Rh factor. *Am. J. Med. Sc.* 205 : 369, 1943.

119. KELLY (J.) et SHAFFER (J.) : Maladie Hémolytique du nouveau-né et des jumeaux dizigotes : une histoire familiale intéressante. *J. Pédi.* 38 : 6, 711-722, 1951.
120. KING, EARL (B.) : The placental findings associated with erythroblastosis fetalis. *West J. Surg.* 59 : 192, 1951. Analyse in *Am. J. Obst. Gyn.* 62 : 5, 1.178, 1951.
121. KING (E. L.) et KING (J. A.) : Experience with the Rh factor in 1.000 consecutive obstetrical patients. *Am. J. Obst. Gyn.* 62 : 4, 758-763, 1951.
122. KLEBANOV (D.) et MAY (E.) : Zur frage der schnittentbindung bei neugeborenen-erythrosblastose anamnèse. *Geburt. Frauen* 9 : 12, 931-935, 1949.
123. KLINE (B. S.) : Microscopic observations of the placental barrier in transplacental erythroblastotic anaemia (erythroblastosis fetalis) and in normal pregnancy. *Am. J. Obst. Gyn.* 56 : 2, 226-37, 1948.
124. KLOOSTERMAN (G. J.) : Erythroblastosis fetalis and prenatal care. *Maandocr. Kinder.* 18 : 3-4, 146-155, 1950.
125. KROMME (L. de) et SPERK (L. A. M. von der) : Immun. met de A-B factor bij Zwangeren met Rh-antagonisme. *Ned. Tijds. Gen.* 3 : 37, 3.143-3.147, 1949.
126. KUSTER (F.) et HOCKS (H.) : Zur pathogenese und therapie der fetalen erythroblastosen. *Zeitschrift für Kinder.* 66 : 4, 327-340, 1949.
127. LACOMME (M.) : L'Exsanguino-Transfusion dans la Maladie Hémolytique du nouveau-né : *Thérapie IV* : 4, 149-153, 1949.
127. LACOMME (M.) : Incompatibilités sanguines fœto-maternelles. *Encyclopédie Medico-Chirurgicale*. Tome Obstétrique.
128. LAFFONT et ASSUS (A.) : Contribution à l'étude des avortements à répétition. *Gyn. Obst.* 3 : 2, 235-236, 1951.
129. LANDSTEINER (K.) et WIENER (S. A.) : An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. *Soc. Exp. Biol.* 4 : 43, 223, 1940.
130. LAWLER (E. D.) et LOGHEM (Van) : The Rhesus antigen Cw causing hemolytic disease of the newborn. *Lancet* 11, 545, 1947.
131. LECOMTE (C.) : Dystocie de l'abdomen due à un accident d'iso-immunisation par le facteur Rh. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 1, 145, 1952.
132. LEGROS (J.) : La Maladie Hémolytique du nouveau-né. *Sem. Hôp. Paris* 29 : 36, 1.795-1.796, 1953.
133. LELONG (M.) et JOSEPH (R.) : L'anémie aiguë curable du nouveau-né. *Paris-Med. CXXII* : 49-50, 333-37, 1941.
134. LEROUX (M.) : Cinq cas de Maladie Hémolytique péri-natale. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 2, 402, 1952.
135. LEVINE (P.) : Prevention of unintentional iso-immunization of the Rh negative female population. *J. A. M. A.* 128 : 946, 1945.
136. LEVINE (P.), FERRARO (L.) et KOCH (E.) : Maladie Hémolytique du nouveau-né due au facteur anti-S. Compte rendu d'un cas et revue de 12 cas cités dans la littérature. *Blood*, 7 : 10, 1.030-1.037, 1952.

137. LEVINE (P.), FERRARO (L. R.) et KOCH (E.) : Maladie Hémolytique du N. N. provoquée par l'anti-S. *Blood J. of Hemat.* New-York, 7 : 10, 1.030-37, 1952.
138. LEVINE (P.), KUHMICHEL (A. B.), WIGOD (M.) et KOCH (E.) : A new blood factor s allelic to S. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 78 : 1, 218-220, 1951.
139. LIBOVA (E. N.) (Leningrad) : Traitement de l'erythroblastose fœtale par transfusion sanguine. *Akush. Gin.* 3 : 40-42, 1950.
140. LOBIDEL (F.) : Le Poumon du Nouveau-né. *Thèse Lyon*, 1953.
141. LOGHEM (J. J. Van) : A.B.O. immun. en erythrobl. fetalis. *Bull. Centr. Lab. Blødtransf. dienst. Neder. Rod. Kr.* (Amsterdam) 3 : 4, 1951.
142. LOGHEM (J. J.) : Serological investigation of the antihuman globulin serum (serum of Coombs) with special reference to the pathogen. of erythroblas. fetalis. *Maandschr. Kind.* 18 : 115, 1950.
143. LOGHEM (Van) et BARTELS (M.) : Résultats du traitement par l'exsanguino-transfusion de 160 nouveau-nés atteints de Maladie Hémolytique. *Rev. Hémat.* 4 : 36-40, 1949.
144. LOGHEM (J. J. Van), Van der HART (M.) et PAULUSSEN (A. M.) : Quelques considérations sur la pathogénie de la Maladie Hémolytique du Nouveau-né. Mécanisme sérologique de l'iso-immunisation par les antigènes A. et B. *Rev. Hémat.* 5, 3-4, 371-395, 1950.
145. LOGHEM (J. J. Van), KRESNER (M.), COOMBS (R. R. A.) and FULTON ROBERTS (G.) : Observation on a prozone phenomena encountered in using the antiglobulin sensitization test. *Lancet* 2 : 729, 1950.
146. LOGHEM (J. J. Van), STEHOUWER (A.) et PAULUSSEN (A. M.) : Principe de l'organisation du dépistage de l'iso-immunisation maternelle. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 1, 1-9, 1952.
147. LOW (M. B.) : The obstetrical management of the Rh negative patient. *Am. J. Obsl. Gyn.* 67 : 2, 248-52, 1954.
148. LUCIA (S. P.) et HUNT (M. L.) : Hematologic features which influence Rh immuniation. *Californ. Med.* 73 : 250, 1950.
149. LUCIA (S. P.) et HUNT (M. L.) : The significance of A. B. O. compatibility and its relationship to the intensity of Rh immunization. *Blood* 5 : 8, 767-772, 1950.
150. LUCIA (S. P.) et HUNT (M. L.) : Hemolytic disease of the newborn. Analysis of a sample of an obstetric population.
151. LUCIA (S. P.) et HUNT (M. L.) : Analysis of ante-partum foactors in a sample of sensitized Rh negative women in relation to the clinical condition of their offspring. *Am. J. Labor. Clin. Med.* 35 : 1, 24-34, 1950.
152. LUCIA (S. P.), HUNT (M. L.) et TALBOT (J.) : On the relationship of blood group A to Rh immunization and the occurrence of hemolytic disease of the newborn. *Sc. Lancaster* 110 : 2.857, 329-330, 1949.
- 152 bis. LYONNET (R.) : Le gros placenta, stigmate de maladie d'incompatibilité. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 5, 955, 1952.

153. MAHON (R.) et MOULINIER (J.) : Un cas d'œdème fœto-placentaire ; césarienne au 7^e mois ; traitement par exsanguino-transfusion fractionnée ; guérison sans séquelle. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 3 : 1, 89, 1951.
154. MAHON (R.) et MOULINIER (J.) : Maladie Hémolytique familiale du nouveau-né. Naissance d'un enfant normal malgré l'incompatibilité du type Rh. *Gyn. et Obst.* 47 : 6 bis, 1.061, 1948.
155. MARSTERS (R. W.) : The occurrence of erythroblastosis fetalis in american negroes. *J. Lab. Clin. Med. (Saint-Louis)* 35 : 4, 544-554, 1950.
156. MASCIO (A.) : Contributo clinico alla terapia dell' ittero nucleare de neonato. Nuovo procedimento di transf. sostitutiva. *Minerva Gin.* 2 : 10, 425-434, 1950.
157. MASSE (L.) et MOULINIER (J.) : Les accidents transfusionnels en rapport avec le facteur Rhésus. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 704-705, 1952.
158. MASTERS (R. J.), SCHMIDT (R. T. F.) et BLACK (M. E.) : Efficacy of Rh hapten therapy in the prevention of erythroblastosis. *Am. J. Obst. Gyn.* 63 : 3, 549-557, 1954.
159. MICHON (P.) et LOCHARD (M^{me}) : Maladie Hémolytique du nouveau-né en relation avec l'incompatibilité A. B. O. *Le Sang*, 21 : 176-180, 1950.
160. MITCHELL (N.), MOSS (A. H.), REDNER (B.), LÉVY (H.) et GREENBLATT (P. J.) : Congenital hemolytic disease resulting from A. O. isoimmunization. *Ped. (Springfield)*, 3 : 813, 1949.
161. MOLLISSON (P. M.) : Le diagnostic et le traitement de la Maladie Hémolytique du Nouveau-né. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 1, 9-12, 1952 ; *Bruxelles Med.* 32 : 46, 2.392-2.397, 1952.
162. MOLLISSON (P. L.) et CUTBUSH (M.) : Exchange-transfusion in hemolytic disease of the newborn. *Lancet*, oct. 2 : 522, 1948.
163. MOLLISSON (P. L.) et CUTBUSH (M.) : Hemolytic disease of the newborn : criteria of severity. *Brit. Med. J.* 117 : 4.594, 123-130, 1949.
164. MOLLISSON (P. L.), MOURANT (A. E.) et RACE (P. R.) : The Rh blood groups and their clinical effects. *Med. Research Council Memorandum*, n° 27, 1952.
165. MOLLISSON (P. L.) et WALKER (W.) : The treatment of Hemolytic disease of the newborn. *Lancet*. 1 : 429, 1952.
166. MOLONEY (W. C.) : Attempts at desensitization of women immunized by the Rh factor ; the use of ethylene disulfonate. *Am. J. Obst. Gyn.* 60 : 3, 616-625, 1950.
167. MOLONY (C. J.) : Treatment of erythroblastosis. Analysis of community efforts using the substitution transfusion. *Ped.* 5 : 6, 1.008-1.021, 1950.
168. MOORE (B. P. L.) : Hemolytic disease of newborn. *Canadian Med. Assoc. J. (Montreal)* 68 : 5, 455-459, 1953.
169. MOULINIER (J.) : Allaitement maternel des enfants atteints de Maladie Hémolytique. *Sem. Hôp. Paris (suppl.)*, 29 : 5, 448-453, 1953.
170. MOULINIER (J.) : Le Test Rhésus prénatal. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 4, 698-701, 1952.

171. MOULINIER (J.) et DESCAMP (G.) : La Maladie Hémolytique du Nouveau-né et son traitement dans les Maternités du Centre Hospitalier régional (Bordeaux). *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obs.* 4 : 4, 696-698, 1952.
172. MOUREAU (P.) : Facteurs Rh. Recherches personnelles et revue générale. *Le Sang*, 1, 11, 1947.
172. MOUREAU (P.) : Les deux classifications des facteurs Rh. *Le Sang*, 7, 424, 1948.
173. MOUREAU (P.), GOSSELIN (O.) et LEGROS (J.) : L'organisation de la lutte contre la Maladie Hémolytique du nouveau-né à la Maternité Universitaire de Liège. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.* 4 : 1, 29-32, 1952.
174. MURAND (G.) : Su di un caso di encefalopatia del tipo atetosi con rigidità progressiva da' iso-immunizzazione materna Rh. *La Pediat.* (Naples), 57 : 9-10, 697-728, 1949.
175. OSBORN (J.-J.), DANCIS (J.) et ROSENBERG (B. U.) : Perméabilité du placenta à l'anticorps maternel pendant la vie fœtale. *Pediat.* 10 : 4, 450-456, 1952.
176. PAGE (E. W.), HUNT (M. C.) et LUCIA (S. P.) : Further observations on the antepartum prediction of hemolytic disease of the newborn. *J. Ped.* 37 : 4, 656-660, 1950.
177. PAOLI (S.) : L'anémie aiguë du nouveau-né. *Thèse, Lyon* 1947.
178. PALLIEZ (R.), GOUEMAND (M.), COTTEEL (P.) et DELECOUR (M.) : Deux formes atypiques d'iso-immunisation. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 2 : 3, 317-318, 1959.
179. PARSONS (L. G.) : The clinician and the Rh factor. *Lancet*, 1 : 815-820, 1947.
180. PAVONI (A.) : Sulla placenta nell'idrope fetale con eritroblastosi. *Quaderni di clinica Ob. Gin. Parma* 4 : 3, 150-161, 1949.
181. PECKHAM (C. H.) et MIDDLEBROOK (L. F.) : Rh isosensitization, intrauterine fetal death, and hypofibrinogenemia. *Am. J. Gyn. Obst.* 65 : 3, 644-650, 1953.
182. PEHU (M.) et BROCHIER (A.) : L'ictère grave familial du Nouveau-Né. 124 p., *Lyon* 1942.
183. PENNELL (S.) : The treatment of erythroblastosis fetalis by transfusion with sedimented red cells. *J. Hematology* (Baltimore) 5 : 2, 107-122, 1950.
184. PERALTA RAMOS (A.) et ETCHEVERRY (M. A.) : La incompatibilidad conjugal de los grupos sang. A. B. O. Repertusion sol. el producto de la gest. *Obst. Gynec. Lat. Amer.* 7 : 11, 543-556, 1950.
185. PERRY (N.) : Twin pregnancies in a Rhesus-negative woman. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 460, 1951.
186. PHILPOT (N. W.), HENDELMAN (M.) et PRIMROSE (M.) : The use of methionine in Obstetrics. *Am. J. Obs. Gyn.* 57 : 1, 125-138, 1949.
187. PICKLES (M. M.) : Hemolytic disease of the newborn. *Springfield*, 1949. Charles C. Thomas.
188. PIGEAUD (H.) : Une observation d'ostéochondrite chez un enfant présentant une Maladie Hémolytique du nouveau-né. *Bull. Soc. Gyn. Obst.* 3 : 1, 105-106, 1951.

189. PIGEAUD (H.), NOTTER (A.), NEUMANN (E.) et JOUVENCEAUX (A.) : Deux nouveaux cas de Maladie Hémolytique par incompatibilité A. B. O. *Bull. Soc. Gyn. Obst.* 4 : 1, 122, 1952.
190. PIGEAUD (H.), DUMONT (M.); NEUMANN (E.) et BLANC (P.) : Ascite chez un nouveau-né atteint d'Erythroblastose : *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obs. Lang. Fr.* 4 : 2, 391-392, 1952.
191. PIGEAUD (H.), REVOL (L.), GARMIER (R.), FAVRE-GILLY (J.) et GABRIEL (H.). Fibrinolyse chez une femme présentant une grossesse arrêtée et une incompatibilité Rh ; mort de la malade par hémorragie incoercible. *Bull. Soc. Gyn. Obst.* 3 : 4, 649, 1951.
192. PLATE (W. P.) et BAKKER (J. H. J.) : Het Rhesusonderzoek in universit. vronwenclin. *Ned. Tijd Gen.* 2 : 24, 1.686-1.692, 1950.
193. POLACEK (K.) : Exsang. transfuse. *Cas. Lek. ces* 89 : 43, 1.200-1.205, 1950.
194. POTTER (E. L.) : Pathology of the fetus and the newborn. *The Year book publishers, Ed. Chicago.*
195. POTTER (E. L.) : Intervillous thrombi in the placenta and their possible relation to erythroblastosis fetalis. *Am. J. Obst. Gyn.* 56 : 3, 959-961, 1948.
196. POTTER (E. L.) : Rh : its relation to congenital hemolytic disease and to intragroup transfusion reaction. *Chicago, The years book publishers, 1947.*
197. POTTON-LAFUMA (M. M.) : La fibrinolyse et les diathèses hémorragiques fibrinolytiques. *Thèse, Lyon* 1952.
198. RACE (R. R.) : An « incomplete » antibody in human serum. *Nature*, 153, 771, 1944.
199. RACE (R. R.), SAWGER et RUTH : Blood groups in man. *Springfield, Ch. Thomas.*
200. RAMOS (A. P.), ETCHEVERRY (M. A.) : La incompatibilidad conjugal de los grupos sanguíneos A. B. O. *Obst. Gin.* 7 : 11-12, 543-55, 1950. Analyse dans *Bull. Soc. Gyn. Obst.* 3 : 2, 334, 1951.
201. RANSTROM (S.) : The morbid anat. of erythroblastosis fetalis and its relat. to the Rh fact. *Acta. Paed. Stock* 40 : 1, 41-58, 1951.
202. RATNOFF (O. D.), LAUSTER (C. E.) et SHOLL (J. C.) : Etat hémorragique au cours de la grossesse avec présence d'anticorps Rh maternels ; mort du fœtus et hypofibrinogénémie. *Am. J. Med.* 13 : 1, 111-119, 1952.
203. RAUTMANN (H.) : La formule sanguine dans l'hydropisie fœtale. *Breil, Z. Path. Anat. U. Z. Allg. Path.* 54 : 332-349, 1912.
204. RENON et PERDOUX : Un cas d'anasarque fœto-placentaire. Rôle du facteur Rh — *Gyn. et Obst.* 6 bis, 1206, 1948.
205. REVOL (L.) : Le facteur Rh et son intérêt en clinique. *J. M. L.* p. 745, 20 Octobre 1947.
206. REVOL (L.) : Deux cas de sauvetage acrobatique de Maladie Hémolytique du nouveau-né. Plaidoyer en faveur de l'accouchement prématuré provoqué. *Montpellier, réunion d'inauguration du Centre de Transfusion*, Mai 1952.
207. REVOL (L.) et JOUVENCEAUX (A.) : Données nouvelles sur la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né et du Fœtus. *J. M. L.* 603, 20 Juillet 1950.

208. REVOL (L.) et JOUVENCEAUX (A.) : Considérations sur les critères d'immunisation anti-A ou anti-B au cours de la grossesse. *IV^e Congrès de la Soc. Intern. de Transf.* Lisbonne 23-29 Juillet 1951.
209. REVOL (L.) et VIALLET (H.) : Considérations sur 20 cas de Maladie Hémolytique du nouveau-né traités par les transfusions de sang Rh négatif. *Lyon Med.* 11, 81-97, 1949.
210. REZENDE (J. de) : Quelques aspects de l'érythroblastose fœtale. *Gyn. et Obst.* 51 : 4, 331-354, 1952.
211. RINGENBACH (G.) : Essai de prophylaxie par les anti-histaminiques des accidents d'iso-immunisation du type Rhésus. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 4, 706, 1952.
212. RIVIERE (M.), MAHON (R.) et DESCAMP (G.) : A propos d'un cas d'anasarque fœto-placentaire et d'hydramnios aigu au 6^e mois de la gestation. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.* 4 : 4, 687-688, 1952.
213. RIVIERE (M.), MOULINIER (J.) et DESCAMP (G.) : Deux cas de dépistage systématique des immunisations maternelles dans le Service de Clinique Obstétricale. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.* 4 : 4, 701-703, 1952.
214. RIVIERE (M.), MOULINIER (J.) et DESCAMP (G.) : A propos de deux cas d'incompatibilité Rhésus ; difficultés du pronostic et de la conduite à tenir pendant la grossesse. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 4, 684-687, 1952.
215. RIVOIRE (R.) : Bilirubine directe et bilirubine indirecte. Quelques faits nouveaux. *Ann. Méd.* 47 : 197, 1946.
216. ROBINSON (G. C.), PHILLIPS (R. M.) et PRYSTOWSKY (M.) : Spherocytosis and increased fragility occurring in erythroblastosis fetalis associated with A. B. O. incompatibility. *Pediat.* 7 : 2, 166-171, 1951.
217. ROGET (J.) et CAU : L'immunisation maternelle par les antigènes A ou B du fœtus. Formes cliniques. Rôle de l'allaitement maternel. *Pediat.* 6 : 5, 709-720, 1951.
218. ROLF (B. B.) : The obstetrician's responsibility to the Rh negative patient. The management of the Rh — sensitized obstetrical patient. *Am. J. Obst. Gyn.* 61 : 1, 139-146, 1951.
219. ROM (de F.) : Organisation pratique de dépistage de l'iso-immunisation dans une consultation prénatale. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 4 : 1, 32-34, 1952. *Brux. Med.* 32 : 45, 2347-2349, 1952.
220. ROSENFELD (R. E.) et coll. *Brit. Med. J.* 1 : 981, 1953.
221. ROUSSELOT, ALLIET, MARTIN et CAZAL : Maladie Hémolytique néonatale produite par une iso-immunisation maternelle mixte anti-C et anti-E : *Société Franç. Hémat.* 20, 12, 1951.
222. RUFFIE (J.) : L'Ictère nucléaire : *Toulouse Méd.* 51 : 7, 411-428, 1950.
223. SACKS (M. S.), SPURLING (C. C.), BROSS (D. J.) et JAHN (E. F.) : Study of the influence of sex of donor on the survival of erythroblastosis infants treated by exchange transfusion. *Pediat.* 6 : 5, 772-776, 1950.

224. SCHMIDT (A. L. L.) : De placenta bij erythroblastosis. *Neder. Tijds. voor Gen.* 4 : 44, 3,732, 1949. Analyse in *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Lang. Fr.* 3 : 2, 334, 1951.
225. SCHNEEGANS (E), KERN (P.) et MICHEL : Deux cas atypiques d'ictères du nouveau-né dus à l'iso-immunisation sans érythroblastémie, traités par l'exasanguino-transfusion. *Arch. Fr. Péd.* 7 : 4, 394-399, 1950.
226. SCHNEIDER (C. L.) : Frequency of the Rh anamnestic reaction during pregnancy. *Am. J. Obst. Gyn.* 59 : 2, 371-377, 1950.
227. SCHNEIDER (C. L.), BEAVER (D. C.), KOZLOW (L. A.) et ZUELZER (M. D.) : Rh antibody stimulation with an Rh negative fetus (Rh anamnestic reaction) and its significance to the newborn. *Am. J. Obst. Gyn.* 59 : 3, 543-551, 1950.
228. SCHUBERT (J.) et GRUNBERG (A.) : Predbezna Zprova O haptenove lecke foetalin erythroblastosis. *Ped. Listz* (Prague) 1 : 27-31, 1950.
229. SCHWENZER (A. W.) : Erythroblastosenprophyl. unterbesondere Beruecksichtigung der desensibilisierung. *Geburt. Frauen* 9 : 8, 583-602, 1949.
230. SEIGNEURIN et GROULADE (J.) : Maladie Hémolytique du N. N. par incompatibilité A. B. O. seule, nouveau traitement par transfusion de sang artificiellement composé d'hématies O et de plasma A. B. *Le Sang*, 22 : 3, 223-226, 1951.
231. SHARNOFF (J. G.) et JASDER (J. D.) : Fetal hydrops. Primipara immunized by previous intra-muscular injection of Rh (D) blood. Report of a case. *J. A. M. A.* 144 : 1, 845-846, 1950.
232. SICILIANO (G.) et MITTIGA (M.) : Incompatibilita materno-fetale nel sistema A. B. O. Un caso di ittero nucleare da iso-immun. materno anti-B. *Clin. Ostet. Ginec.* 53 : 1, 25-38, 1951.
233. SIEGERT (R.), SPIELMAN (W.) et SCHWENZER (A. W.) : Experim. und Klin. untersuchungen zur prophyl. und therap. der neugebor. Erythroblast. durch antikörper absorption. *Arch. Gynäk.* 179 : 1, 55-66, 1950.
234. SINCLAIR (J. G.) : Erythroblasts at birth. *Tex. Rep. Biol. Med.* 8 : 1, 71-77, 1950.
235. SLATTERY (M.) : Testing for Rh — Hr antibodies in maternal serum. *Am. J. Clinical Path.* 19 : 1, 80, 1949.
236. SOFTERS (J. M.) : Clinical, hoematological and serological symptoms in the newborn child suffering from hemolytic disease of the newborn due to Rhésus antagonism. *Maan. U.* 18 : 3-4, 160-164, 1950.
237. SOMSAK PHANSOMBOON et POLLAK (O. S.) : A study of hemolytic disease in premature babies. *Brit. Med. J.*, 1170-1172, 1952.
238. SPIELMANN (W.) : Zur patho. der erythroblastose degerst. an A. immun. mutt. *Klin. Wschr.* 29 : 1-2, 13-15, 1951.
239. SPURLING (C. L.), SACKS (M. S.) et JANN (E.) : The influence of the hapten therapy on the course of Rh iso-sensitization in pregnancy. *Blood* 5 : 12, 1125-1134, 1950.
240. SUBERG (M.) : Knochenmarkuntersuchungen bei der erythroblastosis fetalis. *Artzl. Wschr.* 6 : 49, 1165-1167, 1951.

241. TEN BERGE (B. S.) : Pagingen tot prophylaxis bij erythroblastosis met beluip van dieet. *Ned. Tijd. gen.* 4 : 47, 317-18, 1950.
242. TEN BERGE et ASSEN (Van) : Prophylaxie de l'érythroblastose fœtale par l' α — tocopherol (vit. E) : *Le Progrès Méd.*, 511, Nov. 1949.
Prophyl. der morbus hæmolyticus neonatorum mit α — tocopherol. *Ned. Tijd. voor Verl. Gynaecol.* 50 : 1, 38-47, 1950.
243. THORNTON (W. J.), WIENER (A.) et DOYLE (M. H.) : Rh sensitization in a primipara caused by intramuscular injection of human serum resulting in fetal erythroblastosis. *Am. J. Obst. Gyn.* 56 : 6, 1163-1167, 1948.
244. THUOT (M.) : L'anasarque fœto-placentaire. *Thèse Paris*, 1949.
245. TURKEL (S. H.) : Technique de l'exsanguino-transfusion (nouveau-né, enfant, adulte). *Thèse Paris*, 1949.
246. UNGER (L. J.) : Studies on preventive and curative treatments for Rh sensitization. *Am. J. Obst. Gyn.* 58 : 6, 1186, 1949.
247. VEENEKLAAS (G. M. H.) : Experiences in the treatment of erythroblastosis fetalis. *Maand. Kinderg.* 18 : 3-4, 169-178, 1950.
248. VIALLET (H.) : Le facteur Rhésus. Son rôle en pathologie. *Thèse Lyon*, 1948.
249. VIGNES (H.) : Rôle joué par le facteur Rh dans la mortalité fœtale et néo-natale. *Phare médical de Paris*, 3-5 Mai-Juin 1951.
251. VRIES (de S. I.) : Hematological aspects of the morbus hemoliticus neonatorum, *Maa. Kinder.* 18 : 179, 1951.
250. VRIES (de S. I.) : Silent hemolytic disease of the newborn. *Gynae (Bâle)* 127 : 5, 285-297, 1949.
252. VUAGNAT (G.) : Anémies graves du nouveau-né d'étiologie variée traitées par transfusions sanguines. *Thèse Lyon*, 1949.
253. WALLERSTEIN (H.) : Substitution transfusion : a new treatment of severe erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Child.* 19 : 73, 1947.
254. WALLERSTEIN (H.) : The management of hemolytic disease of the fetus and newborn infant. *Acta Hemat. (Bâle)* 2 : 6, 349-368, 1949.
255. WEINER (W.) et HALLUM (J. L.) : Follow-up of Rhesus negative primip. Develop. of Rhesus immuniz. *Brit. Med. J.* 2 : 868, 1950.
256. WEINER (A. E.), REID (D. E.) ROBY (C. C.) et DIAMOND (L. H.) : Coag. defec. with intrauterine death from Rh isosensitiz. *Am. J. Obst. Gyn.*, 60 : 5, 1015-1022, 1950.
257. WEISL (B.) : Possible hemolytic anæmia of the newborn due to the high titer anti-A agglutinin in a group « O » mother. *Am. J. Obst. Gyn.* 56 : 1006-1002, 1948.
258. WEXLER (I. B.), PINCUS (J. B.), NATELSON (S.) et LUGOVOY (J. K.) : The fate of citrate in erythroblastic infants treated with exchange transfusion. *The J. of clinical investig.* 28 : 3, 474-481, 1949.
259. WIENER (A.) : Recherches et théories nouvelles sur la pathogénie de l'érythroblastose fœtale. *Rev. Hémat.* 3 : 287-292, 1948.
260. WIENER (A. S.) : Conglutination test for Rh sensitiation. *J. Lab. and Cl. Med.* 30 : 662-667, 1945.
261. WIENER (A. S.) : A new test (blocking test) for Rh sensitization. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 56 : 173, 1944.

262. WIENER (A. S.) : Glossaire Rh. *Rev. d'Hemat.* 4 : 177, 1949.
263. WIENER (A. S.) et BRANCATO (G. S.) : Erythroblastosis fetalis caused for double sensitiation to the factors Rh'' — Hr'. *Anesthesiology* 9 : 175, 1948.
264. WIENER (A. S.) et KATZ (L.) : Studies on the use of enzyme treated red cells in test for Rh — sensitization. *J. Immun.* 66 : 51-68, 1951.
265. WIENER (A. S.) et WEXLER (I. B.) : Mortality following exchange transf. in erythroblastosis fetalis. *Am. J. Gyn. Obst.* 59 : 1, 178, 1950.
266. WIENER (A. S.), WEXLER (I. B.) et GRUNDFAST (T. H.) : Therapy of erythroblastosis fetalis with exchange transfusion. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 23 : 207, 1947.
267. WIENER (A.), WEXLER (I.) et HURST (J.) : The use of exchange transf. for the treatment of severe erythroblastosis due to A. B. sensitizat. with observations on the pathogenesis of the disease. *Blood* 4 : 9, 1014-1033, 1949.
268. WIENES (A. S.) : Nouvelles acquisitions dans la connaissance des types sanguins Rh — Hr, tests de sensibilisation au facteur Rh. *Rev. Hémat.* 1 : 239-265, 1946.
269. WITEBSKI (E.) : Interrelationship between the Rh system and A. B. system. *Blood special is.* 2, 1948.
270. WITEBSKI (E.), RUBIN (M. I.) et BLUM (L.) : Studies in erythroblastosis fetalis :
 I. — Activation of the incomplete Rh antibody by the blood serum of full term and premature newborn infants.
 II. — Investigations on the detection of sensitization of the red blood cells of newborn with erythroblastosis.
J. Lab. Clin. Med. 32 : 1339, 1947.
271. WOLF (A. M.), SCHULTZ and coll. : Clinical study of prevention of erythroblastosis with Rh hapten. *J. A. M. A.* 144 : 88, 1950.
272. ZIMRING (J.) et BEACH (L.) : Erythroblastosis fetalis due to blood type incompatibility (O. A.). *Am. J. Gyn. Obst.* 56 : 3, 579-581, 1948.
273. ZOUTENDYK (A.) et BROIDO (H.) : Hemolytic disease of newborn due to imm. anti-A agglut. *Brit. Med. J.* 1357, Juin 1951.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
--------------------	----

PREMIERE PARTIE. — GÉNÉRALITÉS

Historique	17
Les groupes sanguins	22
Physiopathologie des iso-immunisations fœto-maternelles	29

DEUXIEME PARTIE. — OBSERVATIONS

Maladie hémolytique par antagonisme Rhésus.....	35
Ictère grave familial	35
Ictère nucléaire	73
Anémie aiguë du nouveau-né	84
Anasarque fœto-placentaire	94
Mort du fœtus in-utéro.....	97
Observations diverses	103
Maladie hémolytique par antagonisme du système A. B. O.....	108
Ictère bénin précoce.....	108
Ictère grave	129
Mort du fœtus in-utéro.....	131
Observations diverses	133

TROISIEME PARTIE. — ETUDE CLINIQUE DE LA MALADIE HÉMOLYTIQUE PÉRI-NATALE

Le « syndrome hémolytique » commun à toutes les formes.....	139
La maladie hémolytique par antagonisme factoriel Rhésus	143

L'ictère grave familial	143
L'ictère nucléaire	150
L'anémie aiguë du nouveau-né.....	154
L'anasarque fœto-placentaire.....	157
La mort du fœtus in-utéro.....	159
Manifestation atypique de la maladie hémolytique péri- natale par iso-immunisation anti-Rhésus.....	161
Le pronostic immédiat.....	165
Le diagnostic de la maladie hémolytique par iso-immuni- sation anti-Rhésus	166
Diagnostic différentiel.....	171
La maladie hémolytique par antagonisme A. B. O.	176

QUATRIEME PARTIE. — LE TRAITEMENT

Le traitement préventif	187
Le traitement curatif	192
Les méthodes thérapeutiques.....	192
Les indications.....	196
Résultats immédiats.....	198
Résultats éloignés	204

CINQUIEME PARTIE. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Anatomie macroscopique	211
Anatomie microscopique	213
Interprétation des données anatomo-pathologiques	219
CONCLUSIONS	221
Bibliographie	225

— Imprimerie ROSC Frères —
42, Quai Gailleton — LYON
